

ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KANSERDE FERROPTOZ DİRENCİ İLE İLİŞKİLİ FÜZYON GENLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

MOLEKÜLER BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

OSMAN DORUKHAN SOYER

OCAK 2025

ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KANSERDE FERROPTOZ DİRENCİ İLE İLİŞKİLİ FÜZYON GENLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

MOLEKÜLER BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Osman Dorukhan SOYER

DANIŞMAN: Dr. Öğr. Üyesi Kerem Mert ŞENSES

ZONGULDAK

OCAK 2025

KABUL:

Osman Dorukhan SOYER tarafından hazırlanan “Kanserde Ferroptoz Direnci ile İlişkili Füzyon Genlerinin Araştırılması” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından değerlendirilerek Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Moleküler Biyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir. 24/01/2025

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Kerem Mert ŞENSES
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

Üye: Doç. Dr. Üyesi Tolga ACUN
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik

Üye: Doç. Dr. Can TÜRK
Ankara Lokman Hekim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü

ONAY:

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım./.../2025

Prof. Dr. Fikret GÖLGELEYEN
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü



“Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim.”

Osman Dorukhan SOYER

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

KANSERDE FERROPTOZ DİRENCİ İLE İLİŞKİLİ FÜZYON GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Osman Dorukhan SOYER

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Kerem Mert ŞENSES

Ocak 2025, 47 Sayfa

Kanser, genetik anormalliklerin neden olduğu hücresel büyüme kontrolünün kaybıyla karakterize olan karmaşık bir hastalıktır. Kanser tedavisinde, ilaç direnci gibi zorluklarla karşılaşmaktadır. İlaç direnci, kanser hücrelerinin tedaviye yanıt verme yeteneğini kaybetmesi durumunu ifade eder. İlaç direnci sorununu alt etmede ferroptoz, potansiyeli olan moleküler bir mekanizmadır. Ferroptoz, hücre zarı yapılarında lipid peroksidazların demire-bağımlı olarak birikimiyle karakterize olan bir çeşit programlı hücre ölümü mekanizmasıdır.

İlaç direnci geliştiren kanser hücreleri ferroptozla daha hassas hale getirilerek kanser tedavisinde hasta lehine avantajlar sunulabileceği değerlendirilmektedir. İlaç direncinin yanında, kanser hücrelerinde görülen bir başka anormallik yapısal genetik değişikliklerin yol açtığı füzyon transkriptlerinin oluşumudur. Füzyon transkriptleri, genetik materyalin anormal birleşmesi sonucu ortaya çıkan RNA dizileridir. Füzyon transkriptleri, kanser tedavisinde yeni ilaç hedeflerinin keşfedilmesine yardımcı olabilir. Füzyon transkriptlerinin keşfinde kullanılan en

ÖZET (devam ediyor)

başarılı moleküler yöntem RNA sekanslamadır (RNAseq'tir). RNAseq yöntemleri, kanserde özelleştirilmiş tedavi planlarının oluşturulmasında önemli bir rol oynar. Bu çalışmada, halka açık olarak erişilebilen kanser hücre hatlarının RNAseq verilerini analiz ederek ifadesi artan veya azalan ferroptoz direnci veya hassasiyeti ile ilişkili füzyon transkriptlerini belirlemeyi hedefledik. Belirli sayıda füzyon genin bulunduğunu ancak bu genlerin işlevleri ve sonuçları hakkında çok fazla bilgiye ulaşılmadığını tespit ettik. Bazı füzyon genlerin sadece sınırlı sayıda ilaçla klinik deneylerde test edildiği görülmüştür. Bu nedenle, kanser hücre hatlarında ferroptoz yollarıyla ilişkili genlerin ifadeleriyle belirli ilaçların hassasiyet verilerini kullanarak in-silico analizler yaptık. Bu analizler sonucunda, gelecekte araştırılabilecek ferroptozla ilişkili potansiyel gen-ilac kombinasyonları için değerli veriler topladık.

Toplanan veriler ışığında, POR geninin Gemcitabine, BCL2L1 geninin vinorelbine ile ve NOX4'ün docetaxel, vinorelbine ve cisplatin ile pozitif korelasyon gösterdiği belirlendi. Buna karşılık, RPL8 ve VHL genlerinin sorafenib, KEAP1 geninin etoposide ile ve BAP1 geninin ise cisplatin ve gemcitabine gibi ilaçlarla negatif korelasyon ilişkisi içerisinde olduğu tespit edilmiştir. Bu korelasyonlar, ilgili genlerin ilaçlara karşı potansiyel terapötik adaylar olabileceğini düşündürmektedir. Bunların yanında, klinik veri setlerinin hayatta kalım verilerini kullanarak Log-Rank analizleri yaptığımızda genel hayatta kalım süreleriyle ve hastalıktan yoksun hayatta kalım süreleriyle ilişkili çok sayıda ferroptoz geni belirledik.

Anahtar Kelimeler: Ferroptoz, füzyon transkriptleri, genetik varyasyonlar, RNA sekanslama, ilaç direnci, sağkalım analizi

Bilim Kodu: 401.02.00.

ABSTRACT

M. Sc. Thesis

INVESTIGATION OF FUSION GENES ASSOCIATED WITH FERROPTOSIS RESISTANCE IN CANCER

Osman Dorukhan SOYER

**Zonguldak Bülent Ecevit University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Molecular Biology**

Thesis Advisor: Assist. Prof. Dr. Kerem Mert ŞENSES

January 2025, 47 pages

Cancer is a complex disease characterized by loss of control of cellular growth caused by genetic abnormalities. Cancer treatment faces challenges such as drug resistance. Drug resistance refers to the condition in which cancer cells lose the ability to respond to treatment. Ferroptosis is a molecular mechanism with potential to overcome the problem of drug resistance. Ferroptosis is a type of programmed cell death mechanism characterized by iron-dependent accumulation of lipid peroxidases in cell membrane structures.

Cancer cells that develop drug resistance may be rendered more sensitive to ferroptosis, offering advantages in cancer treatment in favor of the patient. In addition to drug resistance, another abnormality seen in cancer cells is the formation of fusion transcripts caused by structural genetic changes. Fusion transcripts are RNA sequences resulting from abnormal splicing of genetic material. Fusion transcripts can help discover new drug targets in cancer treatment. The most successful molecular method used to discover fusion transcripts is RNA sequencing

ABSTRACT (continued)

(RNAseq). RNAseq methods play an important role in creating customized treatment plans in cancer. In this study, we aimed to identify fusion transcripts associated with increased or decreased ferroptosis resistance or sensitivity by analyzing RNAseq data of publicly available cancer cell lines. We found that a number of fusion genes exist, but not much is known about their functions and consequences. Some fusion genes have only been tested in clinical trials with a limited number of drugs. Therefore, we performed in-silico analyses using sensitivity data of specific drugs with the expression of genes associated with ferroptosis pathways in cancer cell lines. As a result of these analyses, we collected valuable data for potential ferroptosis-related gene-drug combinations that can be investigated in the future.

In the light of the collected data, POR gene was positively correlated with gemcitabine, BCL2L1 gene with vinorelbine and NOX4 with docetaxel, vinorelbine and cisplatin. In contrast, RPL8 and VHL genes were negatively correlated with sorafenib, KEAP1 gene with Etoposide and BAP1 gene with cisplatin and gemcitabine. These correlations suggest that these genes may be potential therapeutic candidates against drugs. In addition, when we performed Log-Rank analyses using survival data from clinical datasets, we identified a large number of ferroptosis genes associated with overall survival and disease-free survival.

Keywords: Ferroptosis, fusion transcripts, genetic variations, RNA sequencing, survival, drug resistance, survival analysis

Science Code: 401.02.00.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmamı tamamlama sürecinde bana ilham veren ve yol gösteren birçok kişi ve değerli destekle karşılaştım. Bu vesileyle, minnet ve teşekkürlerimi sıralamak istiyorum.

Öncelikle, bizlere bağımsız ve çağdaş bir vatan armağan eden, ilke ve devrimleriyle yolumuzu aydınlatan Büyük Önder Mustafa Kemal ATATÜRK’e sonsuz saygı ve minnetle...

Onun eşsiz fikirleri, ileri görüşlülüğü ve vizyonu, bu çalışmanın her aşamasında bana ilham kaynağı olmuş, attığım her adımda rehberlik etmiştir.

Sevgili aileme, Mualla SOYER, Ahmet İnan SOYER ve Nagihan SOYER’e, hayatımın her anında yanımda oldukları, sevgileri ve destekleriyle beni güçlendirdikleri için yürekten teşekkür ediyorum. Sabrınız, anlayışınız ve bana olan inancınız, bu sürecin en büyük dayanağı oldu.

Danışman hocam Kerem Mert ŞENSES’e, beni her zaman motive eden, yol gösteren ve bu çalışmayı daha iyi bir hale getirebilmem için kıymetli zamanını ayıran içten destekleri için sonsuz teşekkür ederim.

Son olarak, bu süreçte her zaman yanımda olan sevgili arkadaşlarım Şimal Yıldız YURDAKUL, Przemyslaw PUDLO, Ayper BOLAT, Mehmet Gökhan ERTUĞRUL ve Mustafa Umur ERTÜRK’e teşekkür etmek istiyorum. Gerek manevi destekleriniz gerekse paylaştığınız değerli fikirlerle bu yolculuğu daha anlamlı ve keyifli hale getirdiniz.

Bu çalışma, tüm bu kıymetli insanların katkılarıyla şekillendi. Hepinize içtenlikle teşekkür ediyorum.



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL:.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xv
 BÖLÜM 1 Giriş.....	 1
 1.1 FERROPTOZ	 1
1.1.1 Ferroptozun Moleküler Mekanizmaları	2
1.1.2 Ferroptozun Düzenleyici Mekanizmaları	2
1.2 İLAÇ DİRENCİ.....	3
1.2.1 İlaç Direnci Mekanizmaları	4
1.2.2 Kanser İlaç Direnci	4
1.2.3 İlaç Direnciyle Mücadele Stratejileri	5
1.3 FÜZYON GENLER	6
1.3.1 Kanser Tedavisinde Füzyon Profili Dikkate Alınarak Uygulanan Tedaviler	7
1.4 BİYOİNFORMATİK ARAÇLAR.....	7
1.4.1 Biyoinformatik Araçların Tanımı ve Önemi	7
1.4.2 Biyoinformatik Araçların Genetik Araştırmalardaki Önemi.....	7
1.5 VERİ ANALİZİ VE GÖRSELLEŞTİRME.....	8
1.5.1 Veri Görselleştirme Teknikleri ve Araçları	8
1.6 CBİOPORTAL.....	8
1.6.1 cBioPortal'ın Tanımı ve Önemi.....	8

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

	<u>Sayfa</u>
1.6.2 cBioPortal'ın Kanser Araştırmalarındaki Rolü ve Önemi	8
1.7 CBİOPORTAL'IN ÖZELLİKLERİ	8
1.7.1 Genetik Verilerin Analizi ve Görselleştirilmesi	8
1.7.2 Mutasyon Profili Analizi	9
1.7.3 Gen Ekspresyonu Analizi ve Klinik Veriler	9
1.8 CBİOPORTAL'IN KULLANIM ALANLARI	9
1.8.1 cBioPortal'ın Kanser Biyolojisi ve Tedavi Stratejileri	9
 BÖLÜM 2 MATERYAL VE METOD	 11
2.1 GEN HAVUZU OLUŞTURULMASI	11
2.1.1 FerrDB v.2	12
2.2 İLAÇ HAVUZUNUN OLUŞTURULMASI	13
2.3 OLUŞTURULAN HAVUZLARIN CBİOPORTAL İLE ENTEGRE EDİLMESİ	13
2.3.1 cBioPortal	14
2.4 R PROGRAMLAMA DİLİ	17
 BÖLÜM 3 ARAŞTIRMA BULGULARI	 19
 BÖLÜM 4 TARTIŞMA	 37
 BÖLÜM 5 SONUÇLAR VE ÖNERİLER	 41
 KAYNAKLAR	 43
 ÖZGEÇMİŞ	 47

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1 Analiz Flowchart.	11
Şekil 2.2 FerrDB Driver, Suppressor ve Marker Gen Seçim Ekranı.....	12
Şekil 2.3 FerrDB Driver Gen Seçim Paneli.	12
Şekil 2.4 FerrDB Suppressor Gen Seçim Paneli.	13
Şekil 2.5 FerrDB Marker Gene Seçim Paneli.	13
Şekil 2.6 cBioPortal Veri Seti Seçimi.....	14
Şekil 2.7 cBioPortal Seçilen Veri Setine Gen Havuzunun Entegrasyonu.	14
Şekil 2.8 cBioPortal Gen Havuzu Entegrasyonu.	15
Şekil 2.9 cBioPortal İlaç Verilerinin Entegrasyonu.....	15
Şekil 2.10 Entegrasyonun İşlenebilir Formatta İndirilmesi.	16
Şekil 2.11 İşlenmemiş Tabular Veri Setinin Örnek Gösterimi.	16
Şekil 3.1 Anlamlı Genlerin İlaç Kombinasyonları ile Korelasyon Dot Plot Grafiği.....	22
Şekil 3.2 NQO1-Survival Grafiği.....	23
Şekil 3.3 HSPB1-Survival Grafiği.	23
Şekil 3.4 TXNRD1-Survival Grafiği.....	24
Şekil 3.5 HILPDA-Survival Grafiği.....	25
Şekil 3.6 BAP1-Survival Grafiği.	25
Şekil 3.7 NFE2L2-Survival Grafiği.	26
Şekil 3.8 EIF2S2-Survival Grafiği.	27
Şekil 3.9 MARCHF5-Survival Grafiği.	27
Şekil 3.10 BCL2L1-Survival Grafiği.	28
Şekil 3.11 ATF4-Survival Grafiği.	29
Şekil 3.12 PDK4-Survival Grafiği.	29
Şekil 3.13 NOX4-Survival Grafiği.....	30
Şekil 3.14 POR-Survival Grafiği.	31
Şekil 3.15 HILPDA-Survival Grafiği.....	31
Şekil 3.16 BECN1-Survival Grafiği.....	32
Şekil 3.17 NOX4-Survival Grafiği.....	33

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 3.18 BCL2L1-Survival Grafiği.	33
Şekil 3.19 YAP1-Survival Grafiği.	34
Şekil 3.20 SQSTM1-Survival Grafiği.	35



ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Çizelge 3.1 Anlamlı Bulunan Genlerin Füzyonlarının Listesi.	20
Çizelge 3.2 İlk 10 Pozitif Korelasyon Gösteren Gen-İlaç Kombinasyonları.	21
Çizelge 3.3 İlk 10 Negatif Korelasyon Gösteren Gen-İlaç Kombinasyonları.....	21





SİMGELER VE KISALTMALAR

KISALTMALAR

EGFR	: Epidermal büyüme faktörü reseptörü
FSP1	: Ferroptosis suppressor protein 1
GPX4	: Glutasyon Peroksidaz 4
GSH	: Glutasyon
IGV	: Integrative Genomics Viewer
KML	: Kronik miyeloid lösemi
NSCLC	: Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri
PUFA	: Çoklu doymamış yağ asitleri
TKI	: Tirozin kinaz inhibitörleri



BÖLÜM 1

GİRİŞ

1.1 FERROPTOZ

Ferroptoz, demir bağımlı, programlanmış bir hücre ölüm şekli olup, lipid peroksidasyonunun kontrolsüz bir şekilde birikmesi ile karakterize edilmiştir. İlk kez 2012 yılında Dixon ve arkadaşları tarafından tanımlanan ferroptoz, klasik apoptoz ve nekroz gibi diğer hücre ölüm yollarından farklıdır (Dixon vd. 2012). Ferroptozun keşfi, hücre ölümüne ilişkin bilinen mekanizmalara yeni bir bakış açısı katmış ve biyolojik süreçlerin kavranmasında yeni bir perspektif sağlamıştır (Stockwell vd. 2017).

Ferroptozun keşfi, demir metabolizmasının hücre sel sağlıktaki rolü üzerine yapılan çalışmalar dolayısı ile ortaya çıkmıştır. 20. yüzyılın ortalarına kadar, demir metabolizmasının düzensizliği ve oksidatif stres arasındaki bağlantılar çalışılmaya başlanmıştı ancak, demir bağımlı hücre ölümünün moleküler detayları tam olarak açıklanamamıştı. Dixon ve ekibinin çalışmaları, bu mekanizmanın lipid peroksidasyonuna bağlı olduğunu ve bu sürecin (GPX4) enzimi tarafından düzenlendiğini ortaya koydu (Yang vd. 2014), (Conrad vd. 2016).

Ferroptozun keşfi, kanser, nörodejeneratif hastalıklar ve akut organ hasarları gibi çeşitli hastalıklarla ilişkili olabileceğini gösterdiği için büyük bir ilgi çekmiştir (Tang vd. 2021), (Galluzzi vd. 2018). Bu durum, ferroptozu hedef alan tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yönelik araştırmaların hız kazanmasına neden olmuştur. Ferroptozun moleküler mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, bu patolojik durumlarla mücadelede yeni ve etkili terapötik yaklaşımların önünü açabileceği düşünülmüştür. Yapılan araştırmalar ve çalışmalar, hücre sel ölüm süreçlerinin terapötik müdahalelerle nasıl yönetilebileceği konusunda umut vaatmektedir (Stockwell and Jiang 2020).

Son yıllarda, ferroptozun metabolik ve epigenetik düzenleyicilerinin keşfi, hücrel ölüm mekanizmalarının daha derinlemesine anlaşılmasına katkı sağlamıştır. Örnek olarak metabolik düzenleyicilerden NADPH ve FSP1'in ferroptozu karşı koruyucu rol oynadığı gösterilmiştir (Bersuker vd. 2019), (Doll vd. 2019).

1.1.1 Ferroptozun Moleküler Mekanizmaları

Ferroptozun moleküler mekanizmaları, demir metabolizması, lipid metabolizması, GSH ve GPX4 enzimlerinin etkileşimi etrafında şekillenmektedir. Ferroptozun temel tetikleyicisi, hücrel demirin artışı ve bunun sonucunda lipid peroksidasyonunun başlamasıdır. Demir, hücre içi ortamdaki serbest radikallerin oluşumunu katalize ederek lipid peroksidasyonuna yol açar. GPX4 aktivitesinin azalması veya inhibe edilmesi, ferroptozu yol açan lipid peroksidasyonunun artmasına neden olur (Tang vd. 2021).

Lipid peroksidasyonu, hücre zarındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif bozunması sonucu meydana gelir. Bu süreç, hücre zarının bütünlüğünü bozarak hücre ölümüne neden olur (Galluzzi vd. 2018). Ferroptozun kritik düzenleyicilerinden biri olan GPX4, lipid hidroperoksitleri indirger ve böylece lipid peroksidasyonunu engeller (Yang vd. 2014), (Conrad vd. 2016). GPX4 aktivitesinin azalması veya inhibe edilmesi, ferroptozu yol açan lipid peroksidasyonunun artmasına neden olur.

GSH, ferroptozun önlenmesinde önemli bir rol oynar. GSH, GPX4'ün substratı olarak işlev görür ve lipid peroksidasyonunu engellemek için gereklidir (Friedmann Angeli vd. 2014). GSH sentezinin azalması veya kullanılamaz hale gelmesi, GPX4 aktivitesinin düşmesine ve dolayısıyla ferroptozu yol açar. Son araştırmalar, ferroptozun mekanizmalarının hücrel enerji metabolizması ile de bağlantılı olduğunu göstermektedir (Gao vd. 2019).

1.1.2 Ferroptozun Düzenleyici Mekanizmaları

Ferroptozun düzenleyici mekanizmaları, hücrel demir homeostazı, antioksidan sistemler ve lipid metabolizmasının karmaşık etkileşimlerini içerir. Hücrel demir düzeyleri, transferrin reseptör aracılığıyla hücreye demir alımı ve ferritin aracılığıyla demir depolanması yoluyla düzenlenir (Gao vd. 2015, Tang vd. 2021). Demir homeostazının bozulması, serbest demir seviyelerinin artmasına ve dolayısıyla ferroptozu neden olmaktadır.

Antioksidan sistemler, ferroptozu önlemede kritik öneme sahiptir. Bu sistemlerin başında GSH ve GPX4 gelir. GSH, serbest radikalleri nötralize ederken, GPX4 lipid hidroperoksitleri indirger (Stockwell vd. 2017, Yang vd. 2014). Bu sistemlerin herhangi birindeki bozulma, hücreyi ferroptozu karşı savunmasız hale getirir.

Lipid metabolizması da ferroptozun düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Özellikle PUFA oksidasyonu, ferroptozun tetikleyicisi olarak işlev görür. Bu yağ asitlerinin peroksidasyonu, hücre zarının bütünlüğünü bozarak hücre ölümüne yol açar (Galluzzi vd. 2018). Ayrıca, ferroptozun düzenlenmesinde önemli olan bir diğer faktör ise ferrostatin-1 ve liprostatin-1 gibi küçük moleküllerin lipid peroksidasyonunu inhibe ederek ferroptozu karşı koruyucu etki göstermesidir (Yang vd. 2014, Zilka vd. 2017).

NADPH'nin ve FSP1'in lipid peroksidasyonunu engelleyen ve ferroptozu karşı koruyucu etkisi olan kritik düzenleyiciler olduğunu ortaya koymuştur (Bersuker vd. 2019, Doll vd. 2019). Bu düzenleyici mekanizmalar, ferroptozun terapötik hedef olarak nasıl kullanılabileceğine dair önemli bilgiler sunmaktadır.

1.2 İLAÇ DİRENCİ

İlaç direnci, patojenlerin veya kanser hücrelerinin, tedavi amacıyla kullanılan ilaçlara karşı direnç gösterme kabiliyeti olarak tanımlanabilir. Bu fenomen, ilk kez antibiyotiklerin keşfi ve kullanımıyla birlikte gözlemlenmiştir. 1940'larda penisilinin klinik kullanıma girmesinin ardından, kısa bir süre içinde penisilin direnci gösteren bakteriler ortaya çıkmıştır (Davies, Laxminarayan vd. 2013).

İlaç direncinin tarihsel gelişimi, kemoterapötik ajanlar ve diğer antimikrobiyal ilaçların geliştirilmesi ve kullanımıyla doğrusal ve paralel olarak ilerlemiştir. Antibiyotiklerin keşfinden sonra, 20. yüzyılın ortalarında kanser tedavisinde kullanılan kemoterapi ilaçlarına karşı direnç gözlemlenmeye başlamıştır. Bu durum, tedavi edilebilir hastalıkların yeniden kontrol altına alınmasını zorlaştırmış ve yeni tedavi stratejilerinin araştırılmasını ve geliştirilmesini gerekli kılmıştır (Holohan vd. 2013, Sharma, Kelly and Jones, 2009).

İlaç direnci, hastalıkların tedavisinde büyük bir engel teşkil eder ve tedavi başarısını olumsuz yönde etkiler. Bu nedenle, ilaç direncinin mekanizmalarının anlaşılması ve bu direncin

üstesinden gelebilecek yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi, tıp alanında büyük bir öneme sahiptir. İlaç direncinin üstesinden gelmek, hastalıkların tedavisinde başarının artırılması açısından kritik öneme sahiptir. Direncin yönetilebilirleştirilmesi, hastalık progresyonunun önlenmesi ve tedavi etkinliğinin artırılması açısından önemlidir (Garraway and Jänne 2012).

1.2.1 İlaç Direnci Mekanizmaları

İlaç direnci mekanizmaları, genetik mutasyonlar ve gen ekspresyonu değişiklikleri, ilaç metabolizması ve hücresel sinyal yolları gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanır. Genetik mutasyonlar, ilaç hedeflerinde değişikliklere yol açarak ilacın etkinliğini azaltabilir. Örneğin, kanser hücrelerinde görülen P-gp ve MRP1 gibi membran transport proteinlerinin aşırı ekspresyonu, kemoterapötik ilaçların hücre dışına pompalanmasına ve böylece ilaç direncine neden olur (Gottesman 2001, Fletcher vd. 2010).

Antibiyotik metabolizması da ilaç direncinde önemli bir rol oynar. Bakteriler, antibiyotikleri inaktive eden veya modifiye eden enzimler üreterek direnç geliştirebilirler. Beta-laktamazlar, penisilin ve sefalosporin gibi beta-laktam antibiyotikleri hidrolize ederek etkisiz hale getirir (Davies 1996, Laxminarayan vd. 2013).

Kanser ilaç direnci, hücresel sinyal yollarındaki değişikliklerle de ilişkilidir. Örneğin, PI3K/AKT/mTOR yolu gibi hücre büyümesini ve hayatta kalmayı düzenleyen sinyal yollarındaki aktivasyon, kanser hücrelerinin kemoterapiye direnç göstermesine neden olabilir (Holohan vd 2013, Vivanco and Sawyers 2002). Bu yolların hedeflenmesi, kemoterapi direncini aşmak için potansiyel bir strateji olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca, epigenetik değişikliklerin de kanser ilaç direncinde önemli bir rol oynadığı bulunmuştur. Epigenetik düzenlemeler, gen ekspresyonunu değiştirerek ilaç direncine katkıda bulunabilir (Sharma, Kelly and Jones 2009).

1.2.2 Kanser İlaç Direnci

Kanser ilaç direnci, kemoterapi ve hedefe yönelik tedavilere karşı gelişen direnç mekanizmaları ile karakterize edilir. Kemoterapiye karşı direnç, kanser hücrelerinin DNA hasarını tamir etme kapasitelerinin artması, apoptoz mekanizmalarının bozulması ve ilaçların hücre dışına taşınması gibi çeşitli yollarla gelişir. Örnek olarak, p53 tümör baskılayıcı genin mutasyonu,

kanser hücrelerinin kemoterapiye karşı direnç kazanmasına neden olabilir (Luqmani 2005). Bu tür mekanizmalar, kanser hücrelerinin kemoterapi ilaçlarına karşı daha dayanıklı hale gelmesine ve tedavi başarısızlıklarına neden olmaktadır.

Hedefe yönelik tedavilere karşı direnç, kanser hücrelerinin hedeflenen moleküler yollarda adaptasyon göstermesi sonucu oluşur. Örneğin, EGFR mutasyonlarına sahip kanserlerde, T790M gibi sekonder mutasyonlar, EGFR inhibitörlerine karşı direnç gelişmesine neden olabilir (Sequist vd. 2011). Bu tür direnç mekanizmaları, hedefe yönelik tedavilerin etkinliğini azaltarak hastalık progresyonuna yol açabilir.

Kanser ilaç direncinin üstesinden gelmek için çeşitli stratejiler geliştirilmiştir. Bunlar arasında, direnç mekanizmalarını hedef alan kombinasyon tedavileri, direnç gelişimini önleyici önlemler ve kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımları yer alır (Al-Lazikani, Banerji and Workman 2012; Garraway and Jänne 2012). Direnç mekanizmalarının anlaşılması, yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde kritik öneme sahiptir ve kanser tedavisinde başarı şansını artırabilir (Holohan vd. 2013). Kanser tedavisinde yeni yaklaşımlar, hastaların yaşam kalitesini ve genel sağkalım oranlarını artırmayı hedefler.

Ek olarak, immünoterapiler ve epigenetik düzenleyicilerin kanser ilaç direncinin üstesinden gelmede önemli rol oynadığı gösterilmiştir. İmmünoterapiler, bağışıklık sisteminin kanser hücrelerini tanıyıp yok etmesini sağlayarak, direnç mekanizmalarını aşmayı hedefler (June vd. 2018). Epigenetik düzenleyiciler ise, kanser hücrelerinin ilaçlara duyarlılığını artırarak, tedavi etkinliğini artırabilir (Sharma, Kelly and Jones 2009).

1.2.3 İlaç Direnciyle Mücadele Stratejileri

İlaç direnciyle mücadele stratejileri, kombinasyon terapileri ve kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımları gibi çeşitli yöntemleri içerir. Kombinasyon terapileri, birden fazla ilacın aynı anda kullanılması yoluyla direnç gelişimini önlemeyi amaçlar. Bu strateji, farklı mekanizmalar üzerinden etki gösteren ilaçların birlikte kullanılmasıyla, patojenlerin veya kanser hücrelerinin direnç geliştirme olasılığını azaltır (Al-Lazikani, Banerji and Workman 2012).

Kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımları, hastanın genetik ve moleküler profiline dayanarak en uygun tedavi stratejilerini belirlemeyi amaçlar. Bu yaklaşımlar, hastanın bireysel özelliklerine göre

tedavi planlarının oluşturulmasını ve ilaç direncinin üstesinden gelinmesini sağlar (Gottesman, 2001). Örneğin, tümörün genetik analizine dayalı olarak hedefe yönelik tedavilerin seçilmesi, tedavi etkinliğini artırabilir ve direnç gelişimini önleyebilir (Garraway and Jänne 2012).

Diğer stratejiler arasında, dirençli hücrelerin metabolik yollarını hedef alan tedaviler ve immünoterapiler yer alır. İmmünoterapiler, bağışıklık sisteminin kanser hücrelerini tanıyıp yok etmesini sağlayarak, direnç mekanizmalarını aşmayı hedefler (June vd. 2018). Ayrıca, yeni ilaç geliştirme süreçlerinde direnç mekanizmalarını dikkate alarak, daha etkili ve direnç gelişimine karşı koruyucu ilaçların tasarlanması büyük önem taşır (Holohan vd. 2013). Bu stratejiler, ilaç direncine karşı daha etkili ve uzun vadeli çözümler sunmayı amaçlamaktadır.

1.3 FÜZYON GENLER

Füzyon genler, iki veya daha fazla farklı genin birleşmesiyle oluşan hibrit genlerdir. Bu birleşme, genellikle kromozomal yeniden düzenlemeler, translokasyonlar veya inversiyonlar gibi genetik anormallikler sonucu meydana gelir. Füzyon genler, birçok kanser türünde önemli rol oynar ve onkogenetik olaylar arasında yer alır (Mertens vd. 2015).

Füzyon genlerin oluşumu genellikle DNA'nın kırılma ve yeniden birleştirilmesi sırasında meydana gelir. Bu süreçte, iki farklı genin parçaları yanlış bir şekilde bir araya gelir ve yeni, işlevsel bir hibrit gen oluşturur. Bu genler, normal hücre büyüme ve farklılaşma süreçlerini bozan anormal proteinler üretir (Tomlins vd. 2005).

Füzyon genlerin sonuçları arasında kanser hücrelerinin kontrolsüz büyümesi, metastaz yapma yeteneklerinin artması ve tedaviye direnç geliştirmesi bulunur. Örneğin, EML4-ALK füzyon geni, non-küçük hücreli akciğer kanserinde (NSCLC) sıkça görülen bir füzyon genidir ve bu genin varlığı, hastalığın agresif seyri ile ilişkilidir (Soda vd. 2007).

Literatürde birçok füzyon gen örneği bulunmaktadır. Örneğin, BCR-ABL füzyon geni, kronik miyeloid lösemide (KML) sıkça görülen ve hastalığın patogeneğinde önemli rol oynayan bir füzyon genidir. Bu füzyon, ABL1 proto-onkogeni ile BCR geni arasında meydana gelir ve bu birleşme, sürekli aktif bir tirozin kinaz üreten anormal bir protein kodlar (Vivanco and Sawyers 2002, Druker 2008).

1.3.1 Kanser Tedavisinde Füzyon Profili Dikkate Alınarak Uygulanan Tedaviler

Kanser tedavisinde, füzyon genlerin varlığı ve profili dikkate alınarak uygulanan tedaviler, hedefe yönelik tedavi stratejilerinin önemli bir bileşenidir. Bu yaklaşımlar, füzyon genlerin ürettiği anormal proteinlerin inhibe edilmesine dayanır. Örneğin, EML4-ALK füzyon geninin varlığı, ALK inhibitörlerinin kullanımı ile tedavi edilebilir. Crizotinib, bu tür inhibitörlerden biri olup, ALK füzyon pozitif NSCLC hastalarında etkinlik göstermektedir (Kwak vd. 2010).

BCR-ABL füzyon genine sahip KML hastalarında, imatinib gibi TKI kullanılır. Imatinib, BCR-ABL proteininin aktivitesini inhibe ederek hastalığın ilerlemesini durdurur ve bu tedavi, KML hastalarının sağkalım oranlarını önemli ölçüde artırmıştır (Druker, 2008).

Diğer füzyon genlere yönelik tedaviler arasında, ROS1 inhibitörleri, NTRK inhibitörleri ve RET füzyon inhibitörleri bulunmaktadır. Bu tedaviler, füzyon gen pozitif hastalarda hastalığın ilerlemesini kontrol altına almayı amaçlar ve klinik deneylerde önemli başarılar elde edilmiştir (Drilon vd. 2018).

1.4 BİYOİNFORMATİK ARAÇLAR

1.4.1 Biyoinformatik Araçların Tanımı ve Önemi

Biyoinformatik, biyolojik verilerin, özellikle genetik ve genomik verilerin analiz edilmesi, yorumlanması ve görselleştirilmesi için kullanılan disiplinler arası bir bilim dalıdır. Bu alan, biyoloji, bilgisayar bilimi, matematik ve istatistik gibi çeşitli disiplinlerin birleşiminden oluşur (Luscombe, Greenbaum and Gerstein 2001).

1.4.2 Biyoinformatik Araçların Genetik Araştırmalardaki Önemi

Biyoinformatik araçlar, genetik araştırmalarda büyük öneme sahiptir. Bu araçlar, büyük ölçekli biyolojik verilerin işlenmesi ve analiz edilmesini sağlar. Genom dizileme, gen ekspresyon profillemesi ve varyant analizi gibi uygulamalar, biyoinformatik araçlar sayesinde gerçekleştirilebilir (Boga vd. 2022).

1.5 VERİ ANALİZİ VE GÖRSELLEŞTİRME

1.5.1 Veri Görselleştirme Teknikleri ve Araçları

Veri görselleştirme, biyolojik verilerin anlaşılmasını ve yorumlanmasını kolaylaştıran önemli bir adımdır. R ve Python gibi programlama dilleri, genomik verilerin görselleştirilmesi için sıkça kullanılır. Ayrıca, Circos (Krzywinski vd. 2009) ve Integrative Genomics Viewer (IGV) gibi özel yazılımlar, genetik verilerin görsel olarak sunulmasını sağlar (Robinson, Saldanha and McKoy 2011).

1.6 CBİOPORTAL

1.6.1 cBioPortal'ın Tanımı ve Önemi

cBioPortal, kanser genom verilerinin entegre analizini ve görselleştirilmesini sağlayan açık erişimli bir biyoinformatik platformdur. Bu platform, kanser genomik verilerini toplar, analiz eder ve araştırmacılara sunar (Ethan vd. 2012).

1.6.2 cBioPortal'ın Kanser Araştırmalarındaki Rolü ve Önemi

cBioPortal, kanser araştırmalarında önemli bir rol oynar. Bu platform, kanser genomik verilerinin hızlı ve etkili bir şekilde analiz edilmesine olanak tanır. Araştırmacılar, genetik değişiklikleri, gen ekspresyonu profillerini ve klinik verileri kolayca inceleyebilir (Ethan vd. 2012).

1.7 CBİOPORTAL'IN ÖZELLİKLERİ

1.7.1 Genetik Verilerin Analizi ve Görselleştirilmesi

cBioPortal, genetik verilerin analizi ve görselleştirilmesi için çeşitli araçlar sunar. Kullanıcılar, genomik varyantları, kopya sayısı değişikliklerini ve gen füzyonlarını analiz edebilirler. Ayrıca, bu verileri grafiksel olarak görselleştirerek anlamalarını kolaylaştırır (Ethan vd. 2012).

1.7.2 Mutasyon Profili Analizi

cBioPortal, kanser mutasyon profillerinin analizine olanak tanır. Bu özellik, belirli kanser türlerinde sık görülen mutasyonların tespit edilmesine ve bu mutasyonların klinik sonuçlarla ilişkilendirilmesine yardımcı olur (Gao vd. 2013).

1.7.3 Gen Ekspresyonu Analizi ve Klinik Veriler

cBioPortal, gen ekspresyonu verilerini analiz eder ve bu verileri klinik bilgilerle entegre eder. Bu, araştırmacıların gen ekspresyon profillerini klinik sonuçlarla ilişkilendirmesine ve tedavi stratejilerini geliştirmesine olanak tanır (Ethan vd. 2012).

1.8 CBIOPORTAL'IN KULLANIM ALANLARI

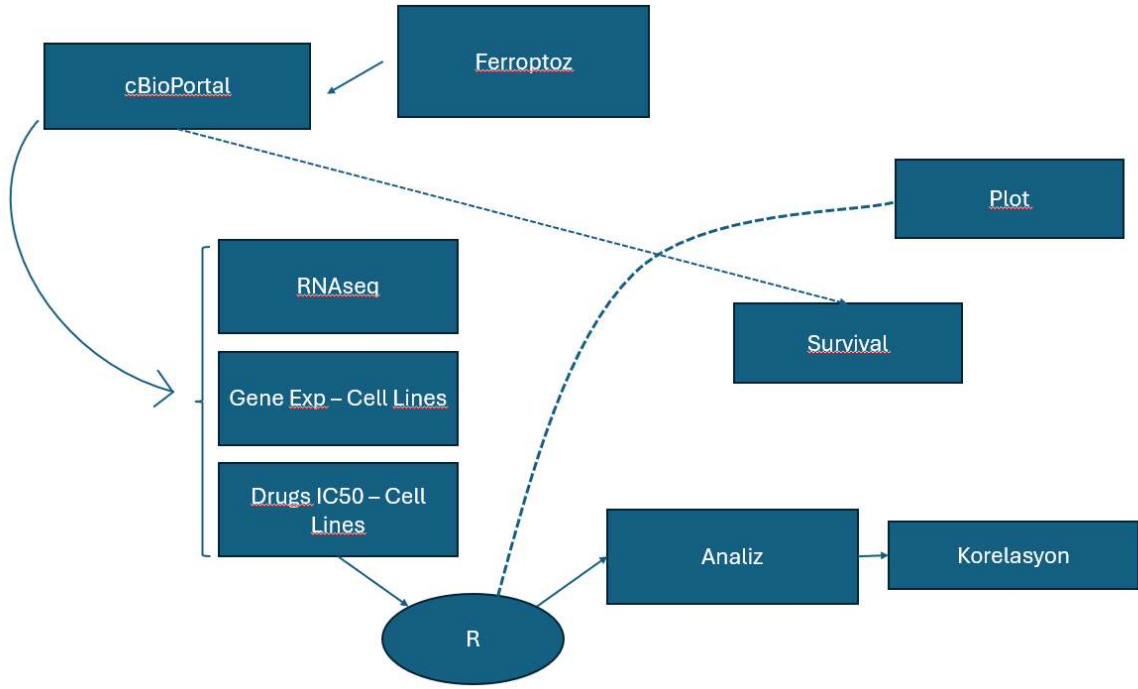
1.8.1 cBioPortal'ın Kanser Biyolojisi ve Tedavi Stratejileri

cBioPortal, kanser biyolojisi ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde geniş bir kullanım alanına sahiptir. Araştırmacılar, genetik değişikliklerin kanser patogenezi üzerindeki etkilerini inceleyebilir ve bu bilgileri kullanarak yeni tedavi hedefleri belirleyebilirler (Gao vd. 2013).



BÖLÜM 2

MATERYAL VE METOD



Şekil 2.1 Analiz Flowchart.

Ferroptoz ve ilaç duyarlılığı arasındaki ilişkiyi incelemek için cBioPortal verileri (RNAseq, gen ekspresyonu, IC50) R ortamında analiz edilmiştir. Korelasyon ve sağkalım analizleri yapılarak grafiklerle sonuçlar görselleştirilmiştir.

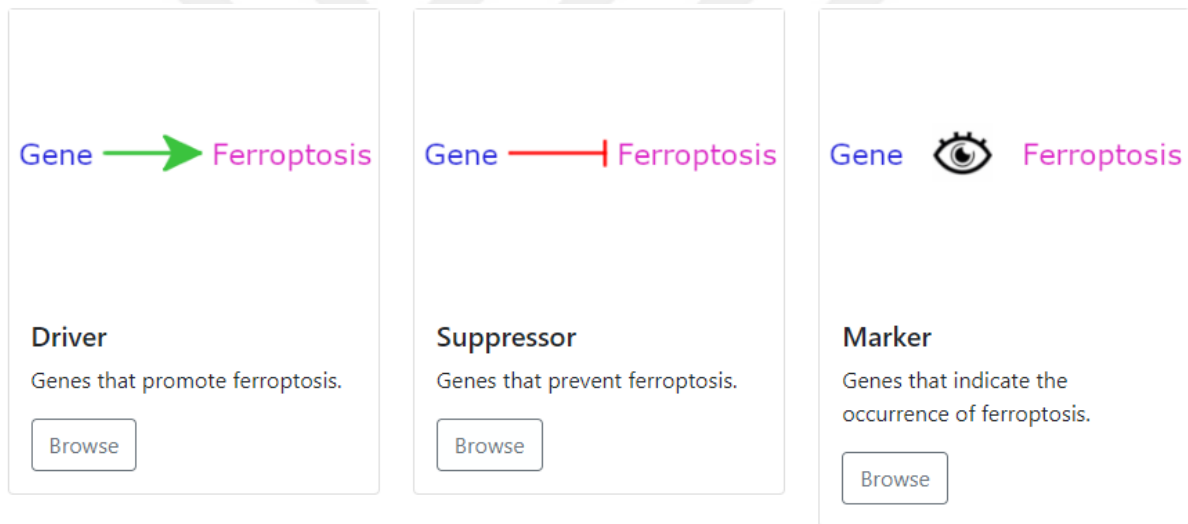
2.1 GEN HAVUZU OLUŞTURULMASI

Bu çalışmada, ferroptoz mekanizmalarını daha derinlemesine anlamak ve hedefe yönelik analizler gerçekleştirebilmek adına, ferroptozla ilişkili gen havuzunun oluşturulmasında uluslararası alanda tanınan ve güvenilir bir biyoinformatik kaynağı olan FerrDb veri tabanından yararlanılmıştır. FerrDb, ferroptoz biyolojisine yönelik kapsamlı ve sürekli güncellenen bir platform olarak, genetik biyobelirteçlerin yanı sıra baskılayıcı ve tetikleyici gen gruplarını da

içermektedir. Bu veri tabanı, araştırmanın bilimsel temellerini güçlendirmiş ve oluşturulan gen havuzunun sağlam bir biyolojik bağlam içerisinde şekillenmesine olanak sağlamıştır.

2.1.1 FerrDB v.2

Bu çalışmada, FerrDB v.2 web sitesi aracılığıyla, ferroptoz ile ilişkili genlerin hit skorları incelenerek ve KEGG veri tabanından ferroptoz metabolizmasında mevcut olan genlerden, 100 adet gen içeren bir havuz oluşturulmuştur. Bu gen havuzu oluşturulurken, Driver Genes, Suppressor Genes ve Marker Genes olmak üzere üç farklı gen grubundan her birinden en az beş gen seçilmiştir. Bu seçim, genlerin hit skorlarına dayalı olarak, ferroptoz mekanizmaları ile ilişkileri göz önünde bulundurularak gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemle, ferroptoz süreçlerine dair geniş kapsamlı bir gen havuzu elde edilmesi hedeflenmiştir.



Şekil 2.2 FerrDB Driver, Suppressor ve Marker Gen Seçim Ekranı.

Ferroptosis driver gene				
Show	10	entries	Search:	
Symbol	Full name	HGNC ID	Score	
ACSL4	acyl-CoA synthetase long chain family member 4	HGNC:3571	17	
TP53	tumor protein p53	HGNC:11998	9	
HMOX1	heme oxygenase 1	HGNC:5013	6	
ALOX15	arachidonate 15-lipoxygenase	HGNC:433	5	

Şekil 2.3 FerrDB Driver Gen Seçim Paneli.

Ferroptosis suppressor gene

Show entries Search:

Symbol	Full name	HGNC ID	Score
GPX4	glutathione peroxidase 4	HGNC:4556	16
NFE2L2	NFE2 like bZIP transcription factor 2	HGNC:7782	16
SLC7A11	solute carrier family 7 member 11	HGNC:11059	14
FTH1	ferritin heavy chain 1	HGNC:3976	5

Şekil 2.4 FerrDB Suppressor Gen Seçim Paneli.

Ferroptosis marker gene

Show entries Search:

Symbol	Full name	HGNC ID	Score
FTH1	ferritin heavy chain 1	HGNC:3976	2
GPX4	glutathione peroxidase 4	HGNC:4556	2
CHAC1	ChaC glutathione specific gamma-glutamylcyclotransferase 1	HGNC:28680	1
HSPB1	heat shock protein family B (small) member 1	HGNC:5246	1

Şekil 2.5 FerrDB Marker Gene Seçim Paneli.

Oluşturulan bu gen havuzu Microsoft Excel programında .xlsx formatında kaydedilmiştir.

2.2 İLAÇ HAVUZUNUN OLUŞTURULMASI

Bu çalışmada, ilaç havuzunun oluşturulmasında kapsamlı bir literatür taraması yapılmış ve elde edilen bilimsel makaleler dikkatle incelenerek çıkarımlarda bulunulmuştur. Bu süreçte, özellikle sorafenib ve cisplatin ilaçlarının ferroptoz ile ilişkili mekanizmalar üzerindeki güçlü bilimsel temellerine dayanan araştırmalardan yararlanılmıştır (Pujol vd. 2005, Erdat vd. 2023, Kanat vd. 2003, Solomon and Bunn 2005, Sharma vd. 2014). Diğer ilaçlar için ise, farklı kanser türlerindeki etkinlikleri ve tedavi süreçlerindeki potansiyel rollerine ilişkin bulgular dikkate alınarak değerlendirme yapılmıştır. Bu kapsamlı analizler sonucunda, ferroptoz biyolojisine dair geniş bir perspektif sunan ve araştırmanın amaçlarına uygun nitelikte olan 7 adet ilaç seçilmiştir.

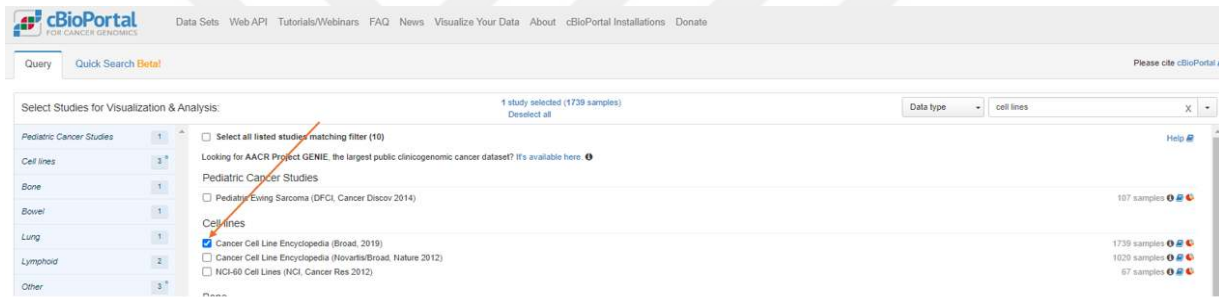
2.3 OLUŞTURULAN HAVUZLARIN CBIOPORTAL İLE ENTEGRE EDİLMESİ

Bu çalışmada oluşturulan gen ve ilaç havuzlarının cBioPortal platformu ile entegrasyonu, verilerin daha kapsamlı bir şekilde analiz edilmesine olanak tanımıştır. cBioPortal, genetik

varyasyonların ve biyolojik verilerin görselleştirilmesi ve anlamlandırılmasında güçlü bir araç olarak kullanılmıştır. Havuzda yer alan gen ve ilaçların, cBioPortal üzerinde yer alan kanser türleri ilişkileri incelenmiş, böylece ferroptoz mekanizmalarıyla ilişkili potansiyel biyobelirteçler belirlenmiştir.

2.3.1 cBioPortal

Bu çalışmada, cBioPortal veri tabanından gen, ilaç ve hücre hatlarına ilişkin veriler elde edilmiştir. Elde edilen ham veriler, Microsoft Excel programında düzenlenerek analiz için uygun bir formata dönüştürülmüştür. Bu süreçte, verilerin temizlenmesi, birleştirilmesi ve kategorize edilmesi gibi adımlar gerçekleştirilmiştir. Böylelikle, sonraki analiz aşamaları için altyapı hazırlanmıştır. cBioPortal'dan verilerin eldesi için aşağıdaki yöntemler uygulanmıştır:



Şekil 2.6 cBioPortal Veri Seti Seçimi.

cBioPortal panelinden kanser hücre hatlarının verilerinin olduğu veri seti sağ taraftaki arama butonundan bulunup işaretlendi.



Şekil 2.7 cBioPortal Seçilen Veri Setine Gen Havuzunun Entegrasyonu.

Hücre hatları seçimi yapıldıktan sonra, gen havuzunun cBioPortaldaki veri seti ile eşleştirilmesi için genler ile sıra işlemi alındı.

Selected Studies: [Modify](#) Cancer Cell Line Encyclopedia (Broad, 2019) (1739 total samples)

Select Genomic Profiles:

- ☒ Mutations
- ☒ Structural Variant
- ☒ Copy Number Alterations
- ☐ mRNA Expression. Select one of the profiles below:
 - ☐ mRNA expression z-scores relative to diploid samples (RNA Seq RPKM)
 - ☐ mRNA expression z-scores relative to all samples (log RNA Seq RPKM)
- ☐ Z-scores of protein abundance ratios relative to bridge-sample

Select Patient/Case Set: [To build your own case set, try out our enhanced Study View.](#) Samples with mRNA data (RNA Seq) (1156)

Enter Genes: [Hint: Learn Onco Query Language \(OQL\) to write more powerful queries](#)

User-defined List

- ST6GALNAC5
- TET2
- TP53INP1
- TXNRD1
- ATG16L1

All gene symbols are valid.

[Submit Query](#)

Şekil 2.8 cBioPortal Gen Havuzu Entegrasyonu.

Genomik Profiller default ayar ile bırakıldı. Patient/Case veri seti mRNA (RNA-Seq) olarak seçildi. 100 gen içeren gen havuzu cBioPortal veri tabanı ile eşleştirildi ve istek oluşturuldu.

Tracks Sort Mutations View Download

Clinical 51 Heatmap 3 Treatment Response 3

Treatment response: IC50

Etoposide: Target:TOP2; Synonyms:Etopophos, Vepesid, Eposin, VP-16	x
Vinorelbine: Target:Microtubule destabiliser; Synonyms:vinorelbine tartrate, Navelbine, Exelbine	x
Cisplatin: Target:DNA crosslinker; Synonyms:cis-Diammineplatinum(II) dichloride, Platinol, CIS-DDP	x
Docetaxel: Target:Microtubule stabiliser; Synonyms:RP-56976, Taxotere	x
Gemcitabine: Target:Pyrimidine antimetabolite; Synonyms:Gemzar, LY-188011	x
SN-38: Target:TOP1; Synonyms:7-Ethyl-10-Hydroxy-Camptothecin, SN 38	x
Sorafenib: Target:PDGFR, KIT, VEGFR, RAF; Synonyms:Nexavar, 284461-73-0, BAY 43-9006	x

[Add Track](#)

Şekil 2.9 cBioPortal İlaç Verilerinin Entegrasyonu.

Literatür taraması ile elde edilen ilaçlar cBioPortal’da Track > Treatment response: IC50 panelinden entegrasyonu yapıldı.



Şekil 2.10 Entegrasyonun İşlenebilir Formatta İndirilmesi.

Veri entegrasyonu tamamlandıktan sonra elde edilen veri seti dosyası “Tabular” olarak Excelde işlenebilecek şekilde indirildi.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1	track_name	HCC2279_	LK2_LUNG	SNU5_STC	KMS21BM	JURLMK1_	TE9_OESO	JEKO1_HA	NCIH1838	OCILY3_H	PATU8902	SUPHD1_F
2	SLC7A11	-0.4613	1.7948	-0.5119	-0.4289	0.9194	0.1673	-0.6939	-0.0146	-0.3706	-0.4198	
3	GPX4	1.7531	-0.8735	-0.2657	-0.6788	0.088	-1.2925	-0.2195	1.8261	0.1477	-0.3729	
4	ACSL4	0.7803	-0.812	-1.0502	-0.5226	-0.2007	-0.7046	-0.5086	-0.4259	0.4432	-0.7726	
5	ALOX15	-0.0775	-0.0765	-0.078	-0.0716	-0.0764	0.0831	-0.0759	-0.0606	-0.0566	-0.0744	
6	NCOA4	-0.1652	-0.8625	-0.0804	-0.6942	-0.523	1.6082	-0.5623	-0.6657	-1.2386	0.1018	
7	ALOX5	-0.2795	-0.2913	-0.1889	0.2132	-0.2911	0.1295	5.2673	-0.2919	-0.2921	-0.293	
8	POR	-1.0485	-0.252	0.5108	-0.6601	-0.5248	0.5467	-0.7479	-0.1568	-0.7673	-0.8181	
9	NOX4	-0.2732	-0.2522	4.0227	-0.2472	-0.2732	-0.2659	-0.2555	-0.2732	-0.2696	-0.2732	
10	TFRC	-0.0743	0.4815	0.6203	-0.0105	-0.1644	0.0733	-0.3783	0.0676	0.2131	0.1066	
11	TP53	0.5951	0.5036	-0.542	-0.2468	-1.0951	-0.9167	-0.9981	0.7466	1.0806	2.0613	
12	FTH1	-0.0796	-0.3202	1.6436	-0.9584	-0.2471	0.4235	-0.6446	-0.4036	-0.7322	2.4833	
13	NFE2L2	-0.1094	-0.2591	0.5564	-0.9961	0.0067	0.5165	-1.2281	-0.2237	-1.1173	-0.6901	
14	GCH1	-0.5431	-0.1394	-0.5441	-0.3723	-0.3716	-0.2502	-0.1434	0.7171	-0.5037	-0.4032	
15	MTOR	-0.7427	-0.0264	0.2513	0.5052	-0.2496	0.1245	0.238	-1.0984	-0.0559	-0.7655	
16	CDKN1A	-0.7185	-0.7507	-0.6917	-0.1558	-0.5973	0.2051	-0.598	-0.3183	0.8122	-0.7953	
17	GABPA	-1.2003	0.4244	-0.5379	-0.3329	-0.6821	-0.8275	0.6915	-1.2677	-0.3255	-0.9443	

Şekil 2.11 İşlenmemiş Tabular Veri Setinin Örnek Gösterimi.

İndirilen “Tabular” dosyasının veri içeren kısmı örnek olmak üzere bu şekilde gözükmektedir.

Bu çalışmada, farklı genler ve hücre hatlarına ilişkin elde edilen değerler, tablo formatında düzenlenerek .xlsx formatında kaydedilmiştir. Bu format, verilerin daha sistematik bir şekilde işlenmesini ve analiz edilmesini sağlamak amacıyla tercih edilmiştir. Hazırlanan dosya,

istatistiksel analiz ve veri görselleştirme işlemlerinin gerçekleştirilmesi için R programına aktarılmıştır.

2.4 R PROGRAMLAMA DİLİ

Elde edilen ham verilerin işlenmesi sürecinde, R programlama dilinde yaygın olarak kullanılan ve güçlü veri manipülasyon araçları sunan “dplyr” kütüphanesinden faydalanılmıştır. Bu kütüphane, veri setindeki eksik değerlerin (NA) sistematik bir şekilde temizlenmesine olanak tanımıştır. Özellikle, na.omit() fonksiyonu kullanılarak eksik değerler veri setinden ayıklanmış ve bu sayede analiz için daha tutarlı ve güvenilir bir veri seti elde edilmiştir.

NA (eksik) değerlerden arındırılan ve işlenmiş veri seti, başlangıçta 1156 hücre hattını kapsarken, veri temizleme işlemleri sonrasında 190 hücre hattına indirgenmiştir. Bu süreç, analiz edilecek verilerin daha tutarlı ve güvenilir bir yapıya kavuşmasını sağlamıştır. Hazırlanan veri seti, istatistiksel analizler için uygun hale getirildikten sonra, ilk olarak korelasyon analizi planlanmıştır. Korelasyon analizi, hücre hatları arasındaki ilişkilerin daha derinlemesine anlaşılmasını sağlamak amacıyla gerçekleştirilmiştir. Bu bağlamda, analiz süreci R programlama dilinin kendi bünyesinde sunduğu “cor.test()” fonksiyonu kullanılarak yürütülmüştür.

cor.test() fonksiyonundan elde edilen sonuçların istatistiksel anlamlılığını artırmak ve daha hassas analizler gerçekleştirmek amacıyla, p-değerlerine yönelik bir filtreleme işlemi uygulanmıştır. Bu süreçte, p-değeri 0.05'ten küçük olanlar istatistiksel olarak anlamlı (significant) kabul edilmiş ve analizde yalnızca bu kriterleri karşılayan sonuçlar dikkate alınmıştır.

Yapılan analizler sonucunda, istatistiksel olarak anlamlı bulunan 69 adet gen-ilaç çifti elde edilmiştir. Çiftlerin analizinde, cBioPortal platformu kullanılarak ekspresyon verileri manipüle edilmiş ve $\text{GeneX: EXP} \geq 1$ ile $\text{GeneX: EXP} \leq -1$ aralıkları dikkate alınarak Survival (sağkalım) analizi gerçekleştirilmiştir. Bu yöntem, gen ekspresyon düzeylerinin klinik sonuçlar üzerindeki etkisini incelemek ve potansiyel biyobelirteçleri daha net bir şekilde belirlemek amacıyla uygulanmıştır. Analiz sonucunda, 19 adet p-değeri anlamlı olan survival grafiği elde edilmiştir.



BÖLÜM 3

ARAŞTIRMA BULGULARI

Yapılan analizler sonucunda elde edilen bulgulara göre:

Anlamalı çıkan genler listesinin füzyon gen varyantları cBioPortal'dan elde edilip tablolatırılmıştır. İlk 10 pozitif ve ilk 10 negatif gen-ilaç ilişkisinin korelasyon analizi sonuçları R ile elde edilmiştir. R yazılımı ile gerçekleştirilen bu kapsamlı analiz, gen ekspresyon düzeyleri ile ilaç duyarlılığı ve direnci arasındaki anlamalı ilişkileri bu bölümde ek olarak iliştitirilmişitir.

Aşağıdaki kanser tiplerine ait veri bankalarından log rank analizleri gerçekleştirdik:

- Akciğer Adenokarsinom (Lung Adenocarcinoma)
- Meme İnvaziv Karsinom (Breast Invasive Carcinoma)
- Prostat Adenokarsinom (Prostate Adenocarcinoma)
- Over Seröz Kistadenokarsinom (Ovarian Serous Cystadenocarcinoma)
- Tiroid Karsinom (Thyroid Carcinoma)
- Rahim Gövdesi Endometrial Karsinom (Uterine Corpus Endometrial Carcinoma)

Bu analizler, her bir kanser tipinde sağkalım süreleri ve hasta prognostikleri arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yapılmıştır. Log-rank testleri sayesinde, farklı hasta grupları arasındaki sağkalım farkları istatistiksel olarak değeriendirilebilmiş, böylece potansiyel prognostik faktörlerin belirlenmesine katkıda bulunulmuştur. Elde edilen sonuçlar, ilgili kanser türlerinin klinik yönetimi ve gelecekteki araştırmalarda yol gösterici nitelikte önemli veriler sunmaktadır.

Çizelge 3.1 Anlamlı Bulunan Genlerin Füzyonlarının Listesi.

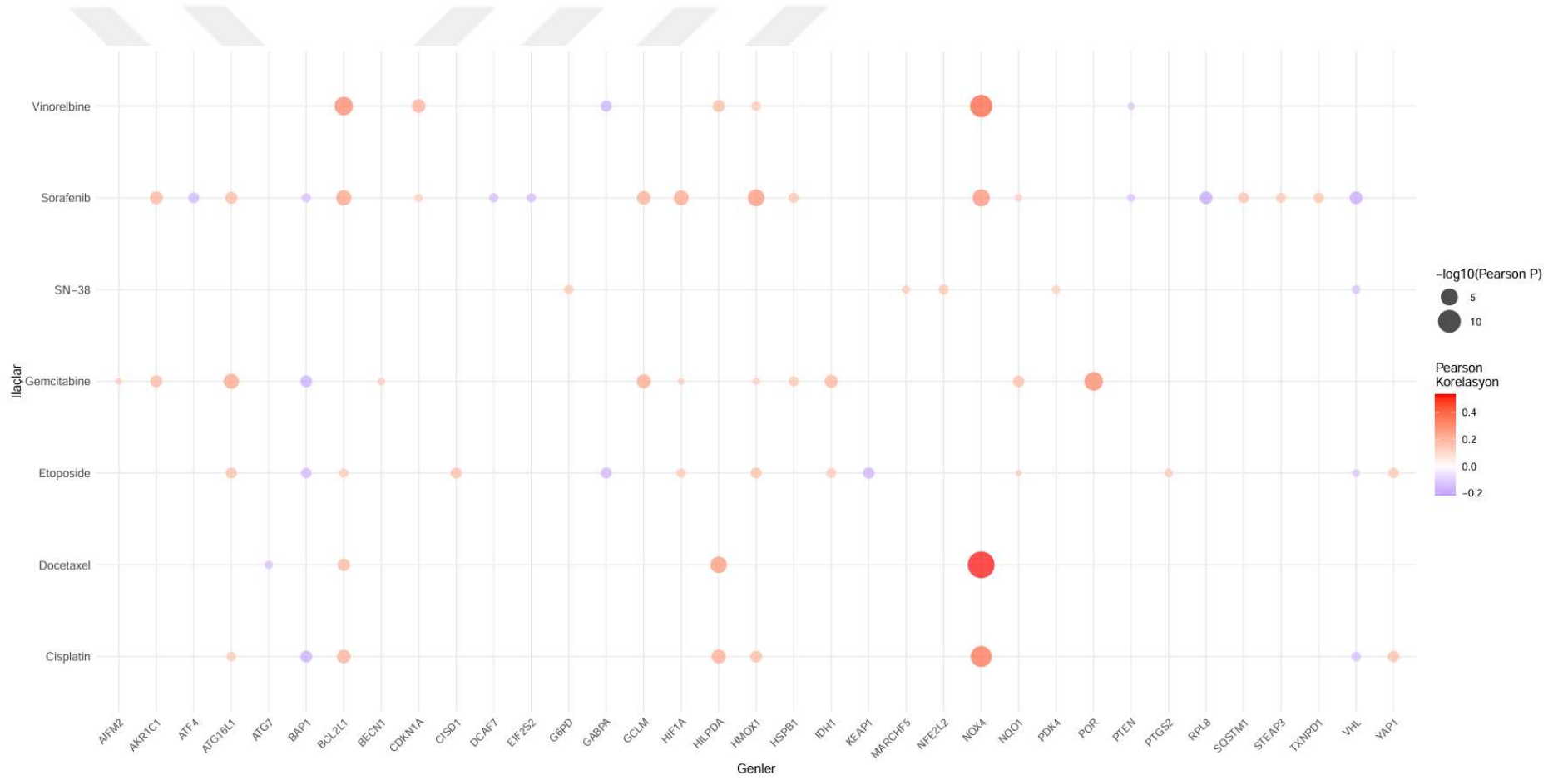
Sample_ID	Cancer Type Detailed	Gene 1	Gene 2	Annotation	Fusion
KYSE30_OESOPHAGUS	Esophageal Squamous Cell Carcinoma	CDKN1A	EEF1A1	Likely Oncogenic / Loss of Function	CDKN1A-EEF1A1 fusion
U266B1_HAEMATOPOIETIC_AND_LYMPHOID_TISSUE	Plasma Cell Myeloma	BAP1	RPS28	Likely Oncogenic / Loss of Function	BAP1-RPS28 fusion
NUGC4_STOMACH	Signet Ring Cell Carcinoma of the Stomach	SLC25A26	BAP1	Likely Oncogenic / Loss of Function	SLC25A26-BAP1 fusion
HCC2157_BREAST	Invasive Breast Carcinoma	DNMT1	KEAP1	Likely Oncogenic / Loss of Function	DNMT1-KEAP1 fusion
SKUT1_SOFT_TISSUE	Leiomyosarcoma	KEAP1	SLC44A2	Likely Oncogenic / Loss of Function	KEAP1-SLC44A2 fusion
ES2_OVARY	Clear Cell Ovarian Cancer	YAP1	MAML2	Likely Oncogenic / Gain of Function	YAP1-MAML2 fusion
AM38_CENTRAL_NERVOUS_SYSTEM	Glioblastoma Multiforme	YAP1	MAML2	Likely Oncogenic / Gain of Function	YAP1-MAML2 fusion
SW1271_LUNG	Small Cell Lung Cancer	YAP1	PDGFD	Likely Oncogenic / Gain of Function	YAP1-PDGFD fusion
TE8_OESOPHAGUS	Esophageal Squamous Cell Carcinoma	RPL5	SQSTM1	Likely Oncogenic / Loss of Function	RPL5-SQSTM1 fusion
MDAMB436_BREAST	Invasive Breast Carcinoma	PTEN	PRDX3	Likely Oncogenic / Loss of Function	PTEN-PRDX3 fusion
UOK101_KIDNEY	Renal Clear Cell Carcinoma	PTEN	KCTD7	Likely Oncogenic / Loss of Function	PTEN-KCTD7 fusion
PC3_PROSTATE	Prostate Adenocarcinoma	PTEN	METTL18	Likely Oncogenic / Loss of Function	PTEN-METTL18 fusion
HEC59_ENDOMETRIUM	Endometrial Carcinoma	PTEN	PAPSS2	Likely Oncogenic / Loss of Function	PTEN-PAPSS2 fusion
THP1_HAEMATOPOIETIC_AND_LYMPHOID_TISSUE	Acute Myeloid Leukemia	CTBP2	PTEN	Likely Oncogenic / Loss of Function	CTBP2-PTEN fusion

Çizelge 3.2 İlk 10 Pozitif Korelasyon Gösteren Gen-İlaç Kombinasyonları.

Gene	Drug	Pearson_Cor	Pearson_P
NOX4	Docetaxel	0.532323493	2.69E-15
NOX4	Vinorelbine	0.43536681	3.44E-10
NOX4	Cisplatin	0.403167664	8.06E-09
POR	Gemcitabine	0.345793943	1.03E-06
BCL2L1	Vinorelbine	0.343761622	1.20E-06
NOX4	Sorafenib	0.315882222	9.01E-06
HMOX1	Sorafenib	0.308252484	1.51E-05
HILPDA	Docetaxel	0.299555895	2.68E-05
BCL2L1	Sorafenib	0.270543446	0.000159865
ATG16L1	Gemcitabine	0.268372627	0.000181284

Çizelge 3.3 İlk 10 Negatif Korelasyon Gösteren Gen-İlaç Kombinasyonları.

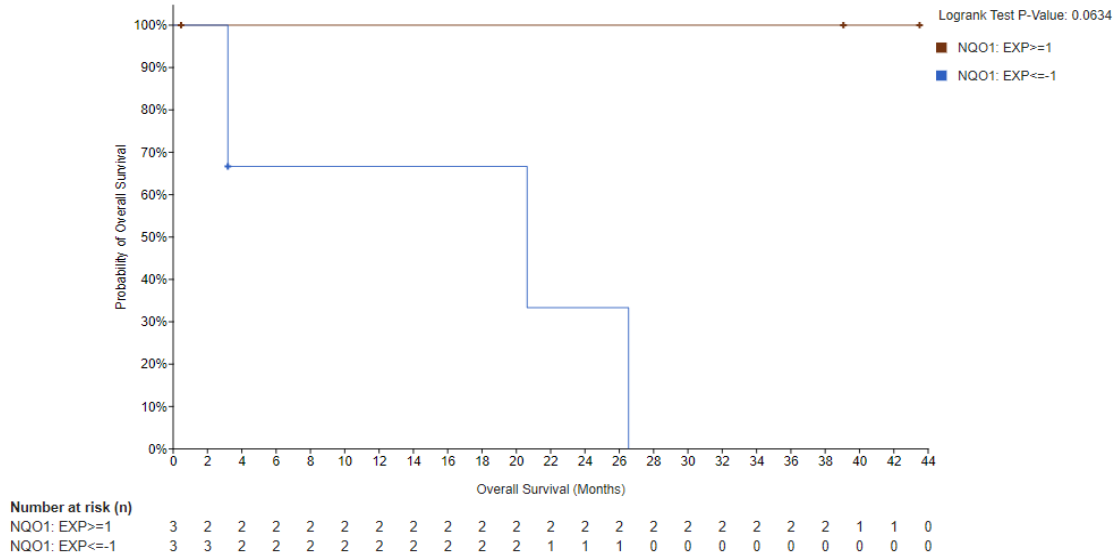
Gene	Drug	Pearson_Cor	Pearson_P
RPL8	Sorafenib	-0.217124767	0.00262032
VHL	Sorafenib	-0.216686933	0.00267444
BAP1	Cisplatin	-0.201423584	0.005324266
BAP1	Gemcitabine	-0.200393487	0.005568183
KEAP1	Etoposide	-0.192026108	0.0079502
GABPA	Vinorelbine	-0.188271966	0.009286312
GABPA	Etoposide	-0.184541559	0.010807134
ATF4	Sorafenib	-0.180750261	0.01257374
BAP1	Etoposide	-0.176107005	0.015079044
VHL	Cisplatin	-0.163006731	0.024632567



Şekil 3.1 Anlamlı Genlerin İlaç Kombinasyonları ile Korelasyon Dot Plot Grafiği.

Renk gradyanı, korelasyonun yönünü ve gücünü (kırmızı: pozitif, mor: negatif), nokta boyutu ise istatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir. NOX4, özellikle docetaxel ile güçlü pozitif korelasyon gösterirken, BAP1 ve VHL, etoposide ve cisplatin ile negatif korelasyon sergilemiştir. Bulgular, gen-ilaç etkileşimlerinde potansiyel terapötik hedefleri işaret etmektedir.

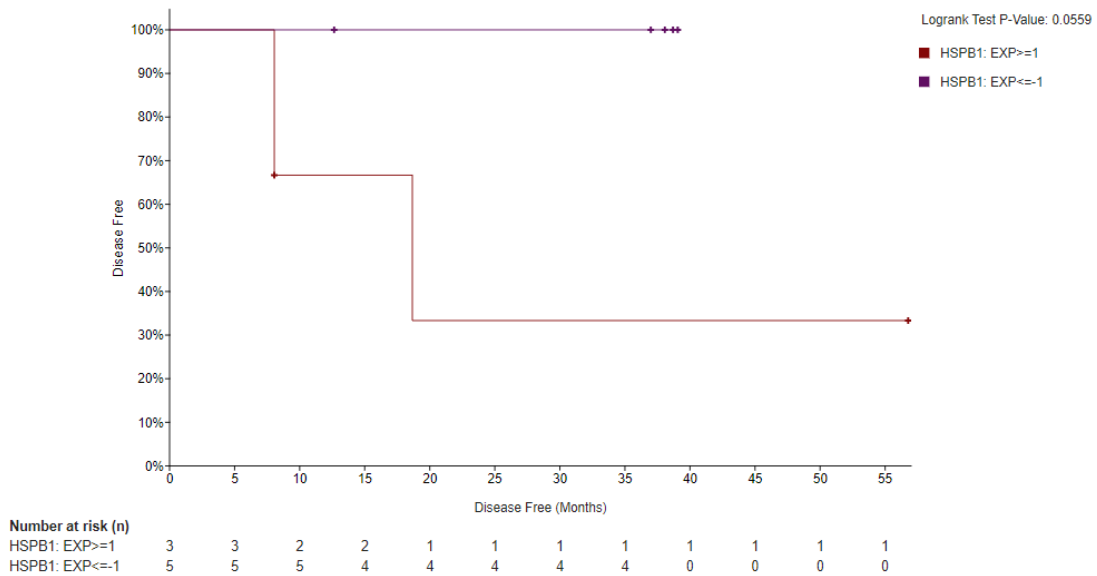
Akciğer Adenokarsinom (Lung Adenocarcinoma)



Şekil 3.2 NQO1-Survival Grafiği.

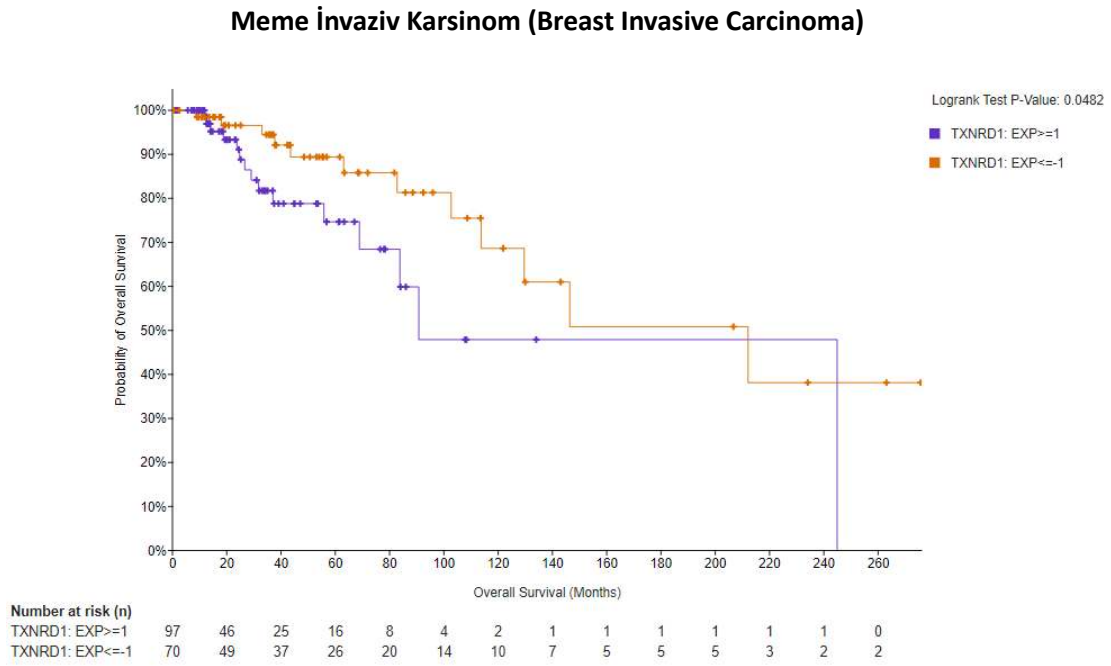
Bu grafik, NQO1 gen ekspresyon düzeyinin genel sağkalım üzerindeki etkisini göstermektedir. Yüksek NQO1 ekspresyonuna sahip grup (kahverengi çizgi), sağkalım oranında stabil bir seyir göstererek daha iyi bir prognoz sergilemektedir. Düşük NQO1 ekspresyonuna sahip grup (mavi çizgi), sağkalım oranında daha erken ve hızlı bir düşüşle kötü prognoz göstermektedir. p-değeri (0.0634), iki grup arasındaki farkın istatistiksel anlamlılık sınırının üzerinde olduğunu, ancak dikkate değer bir eğilim olabileceğini ifade etmektedir ($p > 0.05$). Bu sonuçlar, NQO1'in genel sağkalım için potansiyel bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Akciğer Adenokarsinom (Lung Adenocarcinoma)



Şekil 3.3 HSPB1-Survival Grafiği.

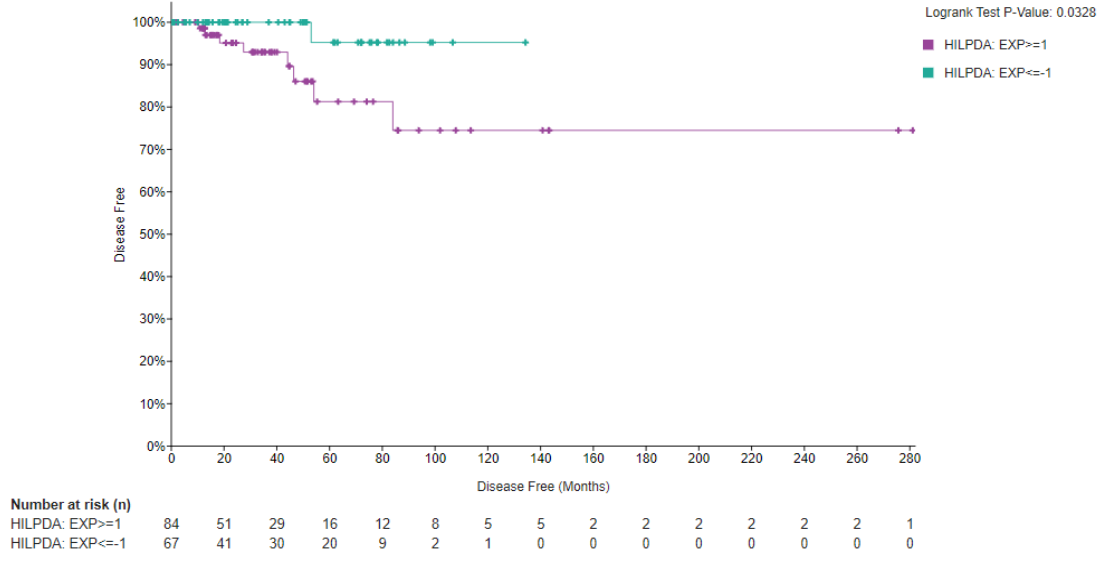
Bu grafik, HSPB1 gen ekspresyon düzeyinin hastalıksız sağkalım üzerindeki etkisini göstermektedir. Yüksek HSPB1 ekspresyonuna sahip grup (koyu kırmızı çizgi), hastalıksız sağkalım oranında daha uzun süre stabil bir seyir göstererek daha iyi bir prognoz sergilemektedir. Düşük HSPB1 ekspresyonuna sahip grup (açık kırmızı çizgi), sağkalım oranında daha erken bir düşüş göstermektedir. p-değeri (0.0559), iki grup arasındaki farkın istatistiksel anlamlılık sınırına yakın olduğunu, ancak kesin anlamlılık göstermediğini ifade etmektedir ($p > 0.05$). Bu sonuçlar, HSPB1'in hastalıksız sağkalım için potansiyel bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.



Şekil 3.4 TXNRD1-Survival Grafiği.

Bu grafik, TXNRD1 gen ekspresyon düzeyinin genel sağkalım üzerindeki etkisini göstermektedir. Düşük TXNRD1 ekspresyonuna sahip grup (turuncu çizgi), daha uzun genel sağkalım oranları ile daha iyi bir prognoz sergilemektedir. Yüksek TXNRD1 ekspresyonuna sahip grup (mor çizgi), sağkalım oranında daha hızlı bir düşüşle kötü prognoz göstermektedir. p-değeri (0.0482), iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ortaya koymaktadır ($p < 0.05$). Bu sonuçlar, TXNRD1'in genel sağkalımın önemli bir biyolojik belirteci olabileceğini göstermektedir.

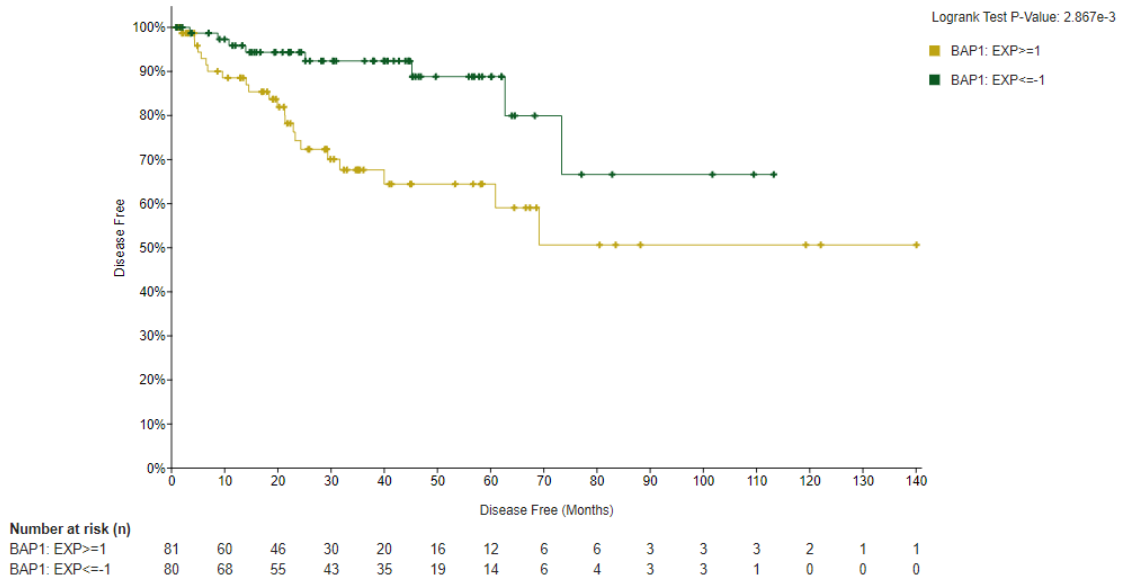
Meme İnvaziv Karsinom (Breast Invasive Carcinoma)



Şekil 3.5 HILPDA-Survival Grafiği.

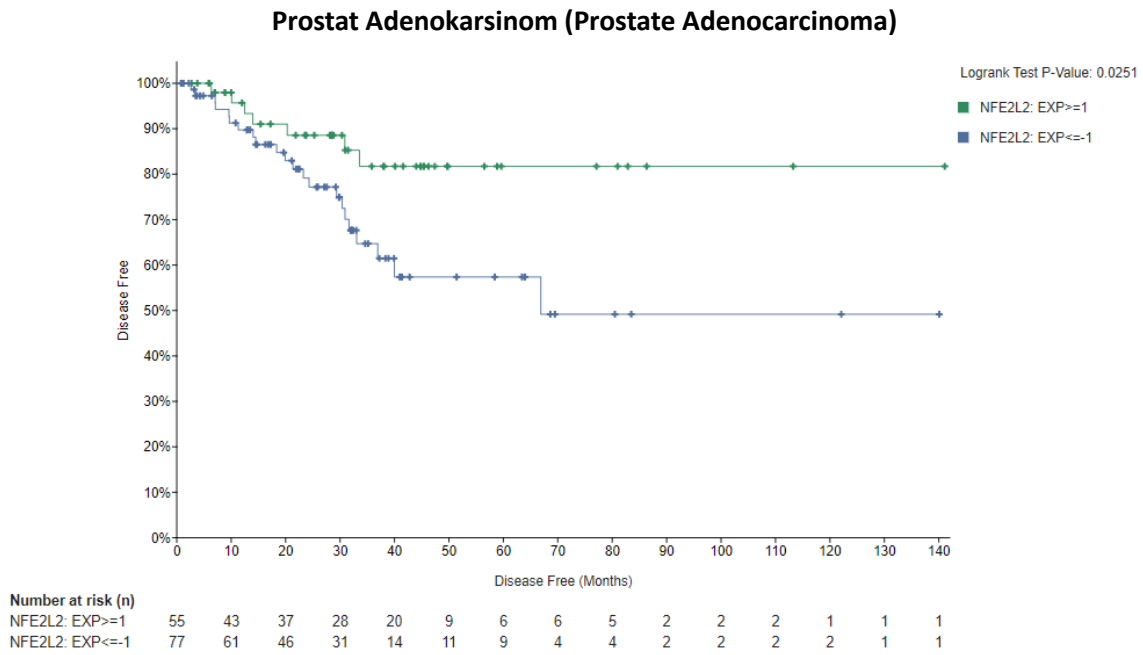
Bu grafik, HILPDA gen ekspresyon düzeyinin hastalıksız sağkalım üzerindeki etkisini göstermektedir. Düşük HILPDA ekspresyonuna sahip grup (turkuaz çizgi), daha yüksek hastalıksız sağkalım oranları ile daha iyi bir prognoz sergilemektedir. Yüksek HILPDA ekspresyonuna sahip grup (mor çizgi), hastalıksız sağkalım oranında daha hızlı düşüşle kötü prognoz göstermektedir. p-değeri (0.0328), iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ortaya koymaktadır ($p < 0.05$). Bu sonuçlar, HILPDA'nın hastalıksız sağkalımın önemli bir biyolojik belirteci olabileceğini göstermektedir.

Prostat Adenokarsinom (Prostate Adenocarcinoma)



Şekil 3.6 BAP1-Survival Grafiği.

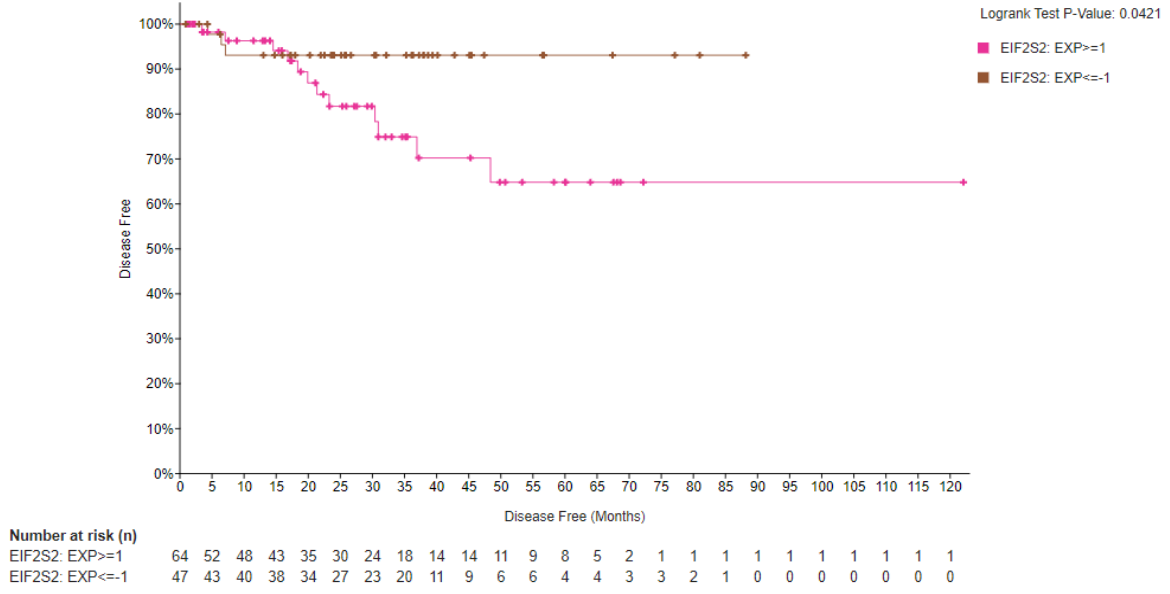
Bu grafik, BAP1 gen ekspresyon düzeyinin hastalıksız sağkalım üzerindeki etkisini göstermektedir. Düşük BAP1 ekspresyonuna sahip grup (yeşil çizgi), daha yüksek hastalıksız sağkalım oranları ile daha iyi bir prognoz sergilemektedir. Yüksek BAP1 ekspresyonuna sahip grup (sarı çizgi), sağkalım oranında daha hızlı bir düşüşle kötü prognoz göstermektedir. p-değeri (2.867×10^{-3}), iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ortaya koymaktadır ($p < 0.05$). Bu sonuçlar, BAP1'in hastalıksız sağkalımın önemli bir biyolojik belirteci olabileceğini göstermektedir.



Şekil 3.7 NFE2L2-Survival Grafiği.

Bu grafik, NFE2L2 gen ekspresyon düzeyinin hastalıksız sağkalım üzerindeki etkisini göstermektedir. Düşük NFE2L2 ekspresyonuna sahip grup (mavi çizgi), daha düşük hastalıksız sağkalım oranları ile kötü bir prognoz sergilemektedir. Yüksek NFE2L2 ekspresyonuna sahip grup (yeşil çizgi), daha yüksek hastalıksız sağkalım oranları ile daha iyi bir prognoz göstermektedir. p-değeri (0.0251), iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ortaya koymaktadır ($p < 0.05$). Bu sonuçlar, NFE2L2'nin hastalıksız sağkalımın önemli bir biyolojik belirteci olabileceğini göstermektedir.

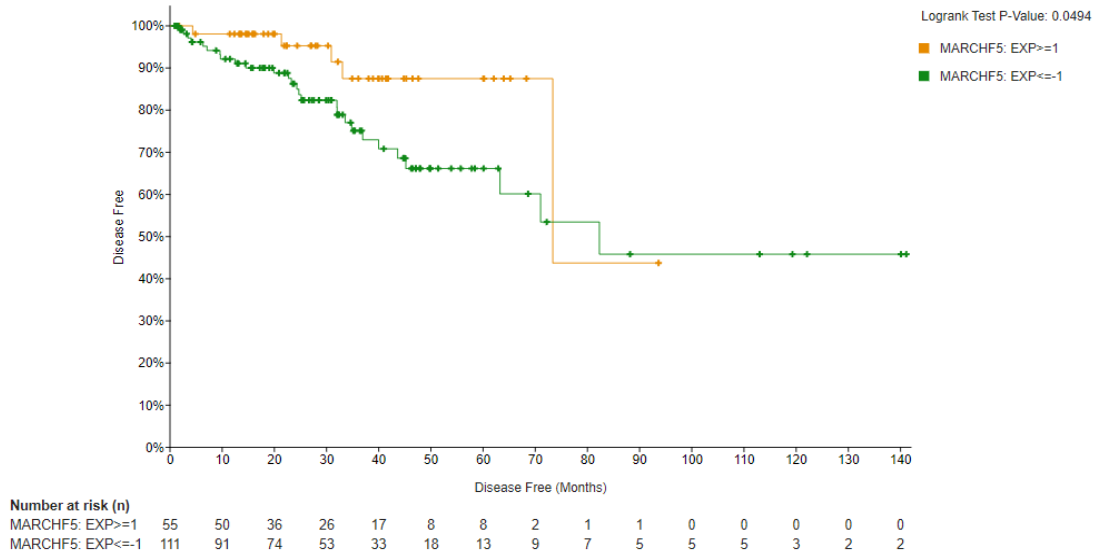
Prostat Adenokarsinom (Prostate Adenocarcinoma)



Şekil 3.8 EIF2S2-Survival Grafiği.

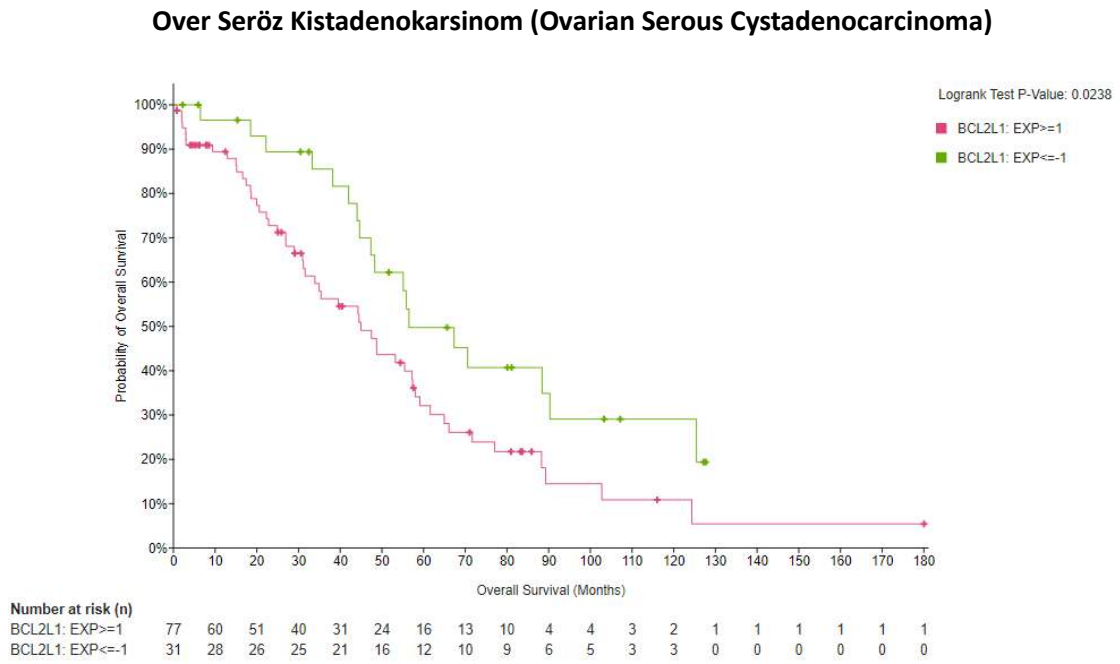
Bu grafik, EIF2S2 gen ekspresyon düzeyinin hastalıksız sağkalım üzerindeki etkisini göstermektedir. Düşük EIF2S2 ekspresyonuna sahip grup (kahverengi çizgi), daha yüksek hastalıksız sağkalım oranları ile daha iyi bir prognoz sergilemektedir. Yüksek EIF2S2 ekspresyonuna sahip grup (fuşya çizgi), sağkalım oranında daha hızlı bir düşüşle kötü prognoz göstermektedir. p-değeri (0.0421), iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ortaya koymaktadır ($p < 0.05$). Bu sonuçlar, EIF2S2'nin hastalıksız sağkalımın önemli bir biyolojik belirteci olabileceğini göstermektedir.

Prostat Adenokarsinom (Prostate Adenocarcinoma)



Şekil 3.9 MARCHF5-Survival Grafiği.

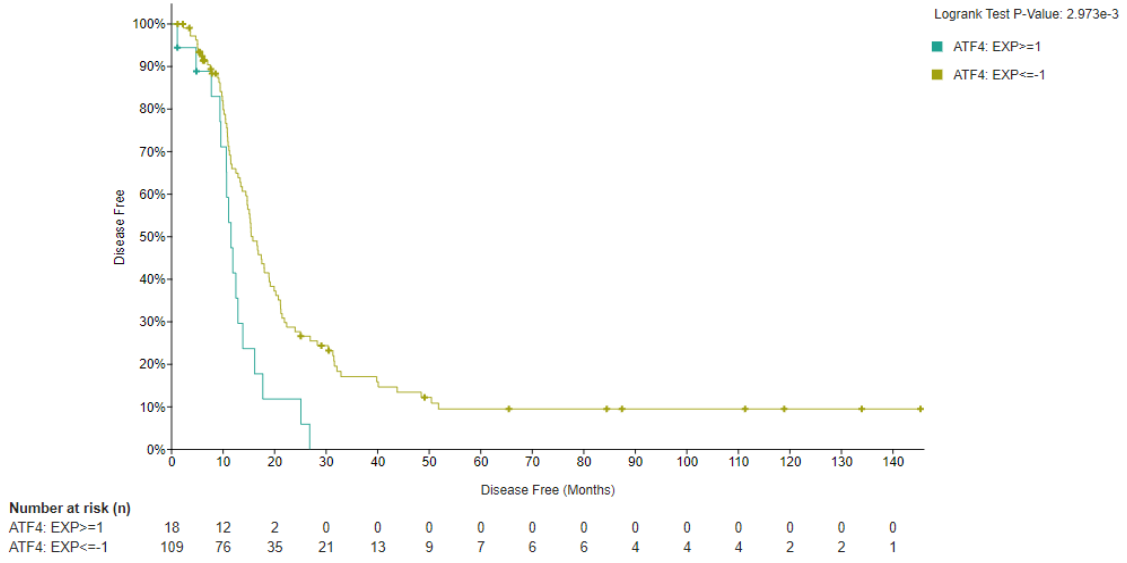
Bu grafik, MARCHF5 gen ekspresyon düzeyinin hastalıksız sağkalım üzerindeki etkisini göstermektedir. Yüksek MARCHF5 ekspresyonuna sahip grup (turuncu çizgi), daha yüksek hastalıksız sağkalım oranları ile daha iyi bir prognoz sergilemektedir. Düşük MARCHF5 ekspresyonuna sahip grup (yeşil çizgi), sağkalım oranında daha fazla düşüşle kötü prognoz göstermektedir. p-değeri (0.0494), iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ortaya koymaktadır ($p < 0.05$). Bu sonuçlar, MARCHF5'in hastalıksız sağkalımın önemli bir biyolojik belirteci olabileceğini göstermektedir.



Şekil 3.10 BCL2L1-Survival Grafiği.

Bu grafik, BCL2L1 gen ekspresyon düzeyinin genel sağkalım üzerindeki etkisini göstermektedir. Düşük BCL2L1 ekspresyonuna sahip grup (açık yeşil çizgi), daha uzun sağkalım oranları ile daha iyi bir prognoz sergilemektedir. Yüksek BCL2L1 ekspresyonuna sahip grup (fuşya çizgi), sağkalım oranında daha fazla düşüşle kötü prognoz göstermektedir. p-değeri (0.0238), iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ortaya koymaktadır ($p < 0.05$). Bu sonuçlar, BCL2L1'in genel sağkalımın önemli bir biyolojik belirteci olabileceğini göstermektedir.

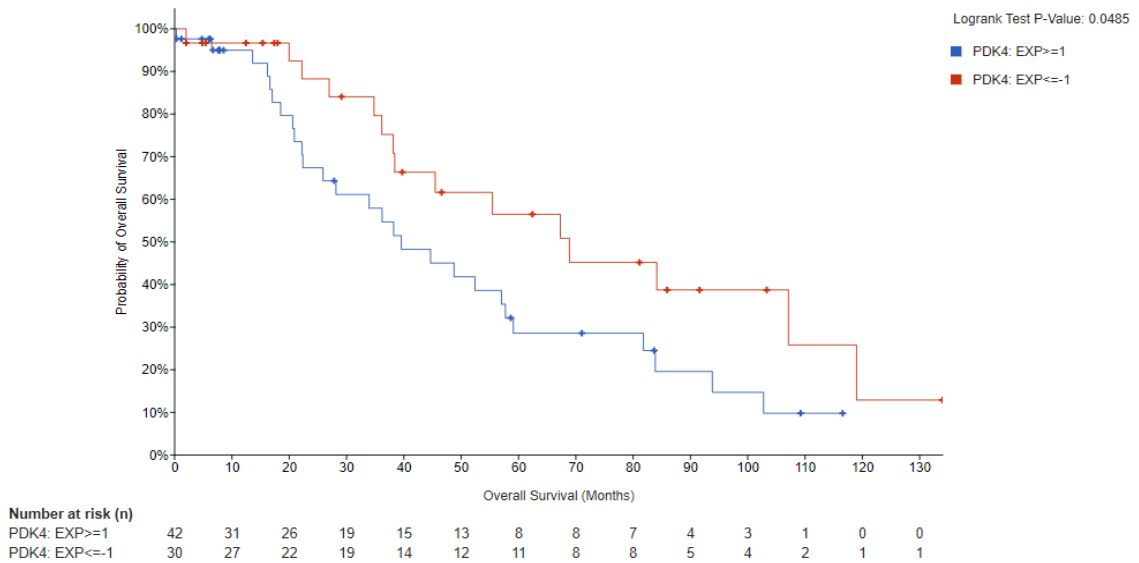
Over Seröz Kistadenokarsinom (Ovarian Serous Cystadenocarcinoma)



Şekil 3.11 ATF4-Survival Grafiği.

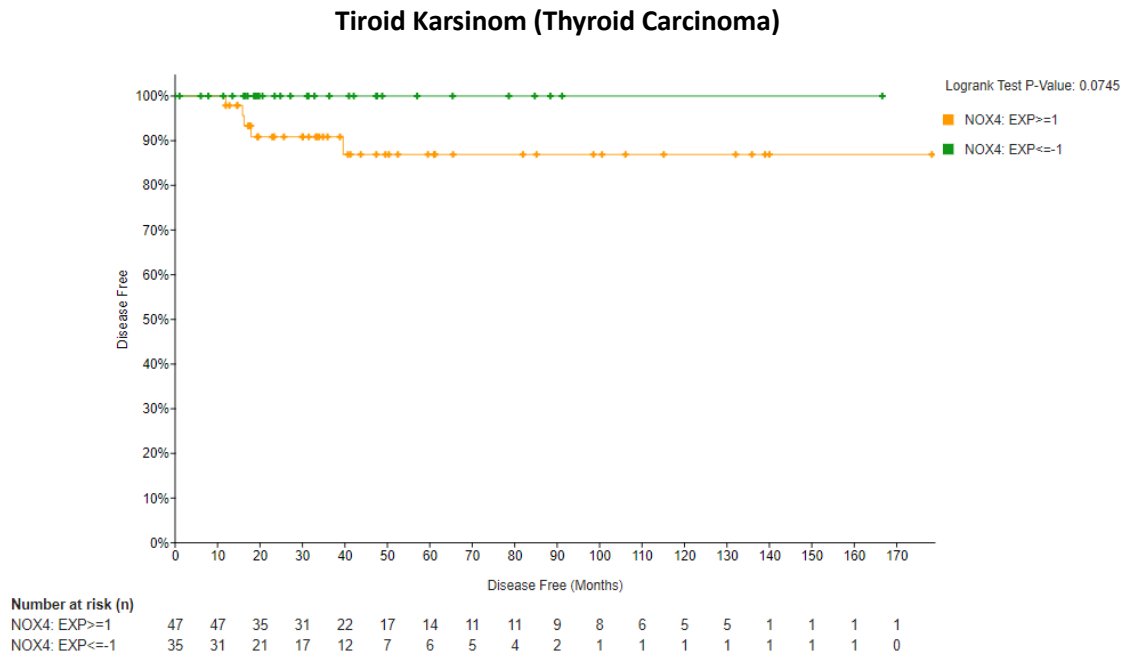
Bu grafik, ATF4 gen ekspresyon düzeyinin hastalıksız sağkalım üzerindeki etkisini göstermektedir. Düşük ATF4 ekspresyonuna sahip grup (yeşil çizgi), daha uzun hastalıksız sağkalım oranları ile daha iyi bir prognoz sergilemektedir. Yüksek ATF4 ekspresyonuna sahip grup (turkuaz çizgi), hastalıksız sağkalım oranında daha hızlı düşüşle kötü prognoz göstermektedir. p-değeri ($2.973e-3$), iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ortaya koymaktadır ($p < 0.05$). Bu sonuçlar, ATF4'ün hastalıksız sağkalımın önemli bir biyolojik belirteci olabileceğini göstermektedir.

Over Seröz Kistadenokarsinom (Ovarian Serous Cystadenocarcinoma)



Şekil 3.12 PDK4-Survival Grafiği.

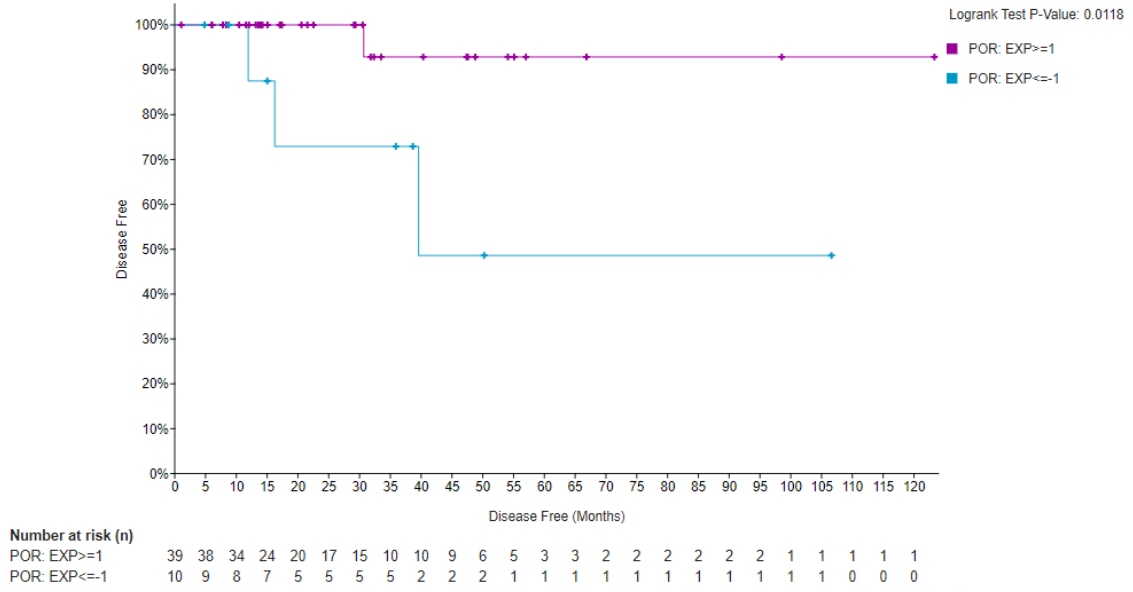
Bu grafik, PDK4 gen ekspresyon düzeyinin genel sağkalım üzerindeki etkisini göstermektedir. Yüksek PDK4 ekspresyonuna sahip grup (mavi çizgi), sağkalım oranında daha fazla düşüş göstererek kötü prognoz sergilemektedir. Düşük PDK4 ekspresyonuna sahip grup (kırmızı çizgi), daha uzun sağkalım oranları ile daha iyi bir prognoz göstermektedir. p-değeri (0.0485), iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ortaya koymaktadır ($p < 0.05$). Bu sonuçlar, PDK4'ün genel sağkalımın önemli bir biyolojik belirteci olabileceğini göstermektedir.



Şekil 3.13 NOX4-Survival Grafiği.

Bu grafik, NOX4 gen ekspresyon düzeyinin hastalıksız sağkalım üzerindeki etkisini göstermektedir. Düşük NOX4 ekspresyonuna sahip grup (yeşil çizgi), daha yüksek hastalıksız sağkalım oranları ile daha iyi bir prognoz sergilemektedir. Yüksek NOX4 ekspresyonuna sahip grup (turuncu çizgi), zamanla sağkalım oranında daha fazla düşüş göstererek daha kötü bir prognoz ile ilişkilidir. p-değeri (0.0745), farkın istatistiksel anlamlılık sınırının biraz üzerinde olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, NOX4'ün hastalıksız sağkalımın potansiyel bir biyolojik belirteci olabileceğini düşündürmektedir.

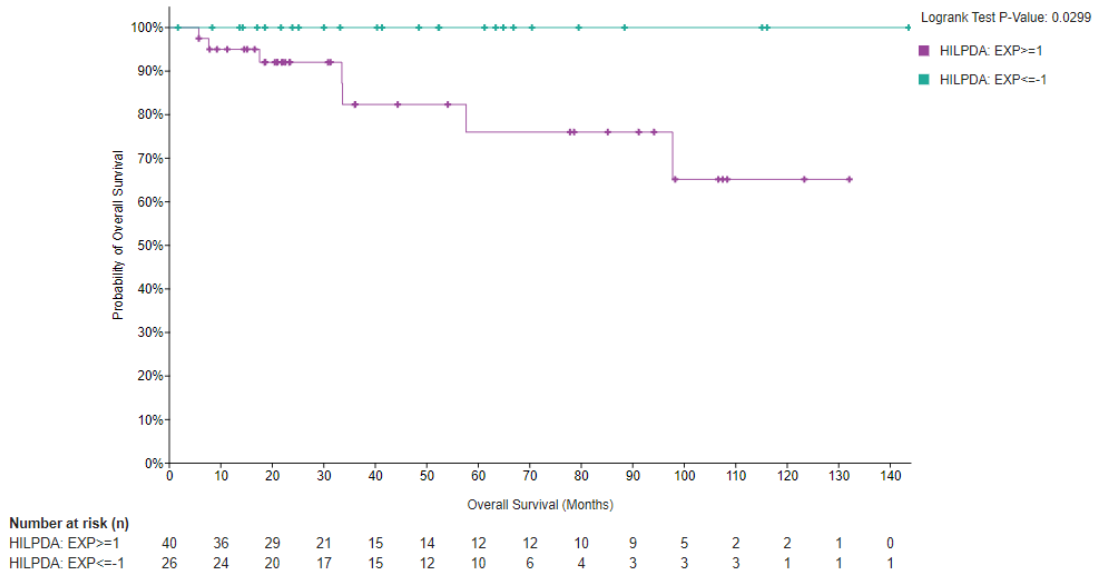
Tiroid Karsinom (Thyroid Carcinoma)



Şekil 3.14 POR-Survival Grafiği.

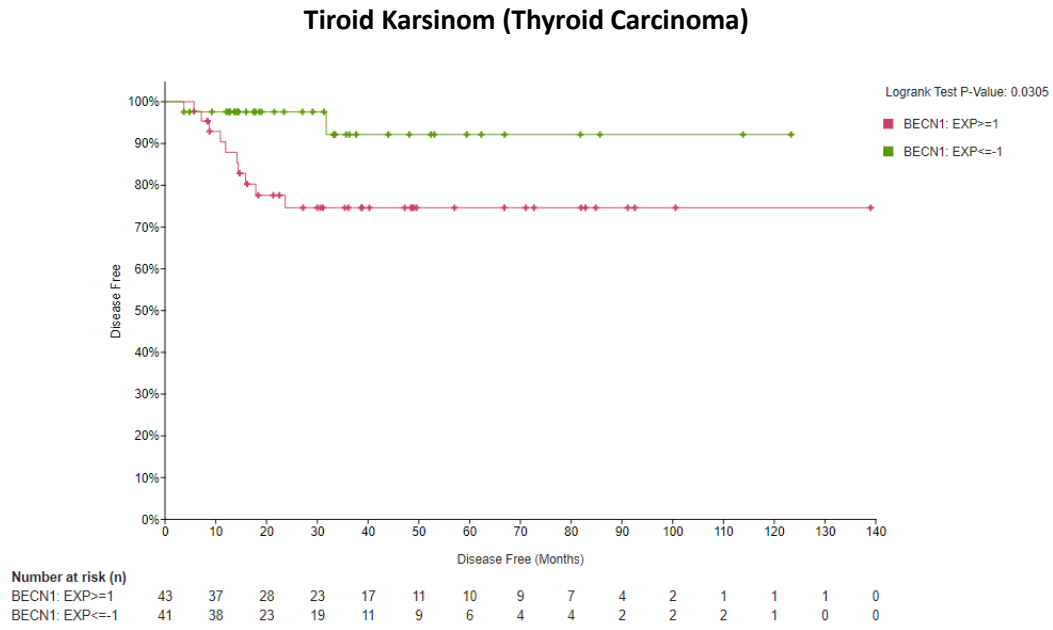
Bu grafik, POR gen ekspresyon düzeyinin hastalıksız sağkalım üzerindeki etkisini göstermektedir. Yüksek POR ekspresyonuna sahip grup (mor çizgi), daha uzun hastalıksız sağkalım oranları ile daha iyi bir prognoz sergilemektedir. Düşük POR ekspresyonuna sahip grup (mavi çizgi), sağkalım oranında daha hızlı bir düşüşle kötü prognoz göstermektedir. p-değeri (0.0118), iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ortaya koymaktadır ($p < 0.05$). Bu sonuçlar, POR'un hastalıksız sağkalımın önemli bir biyolojik belirteci olabileceğini göstermektedir.

Tiroid Karsinom (Thyroid Carcinoma)



Şekil 3.15 HILPDA-Survival Grafiği.

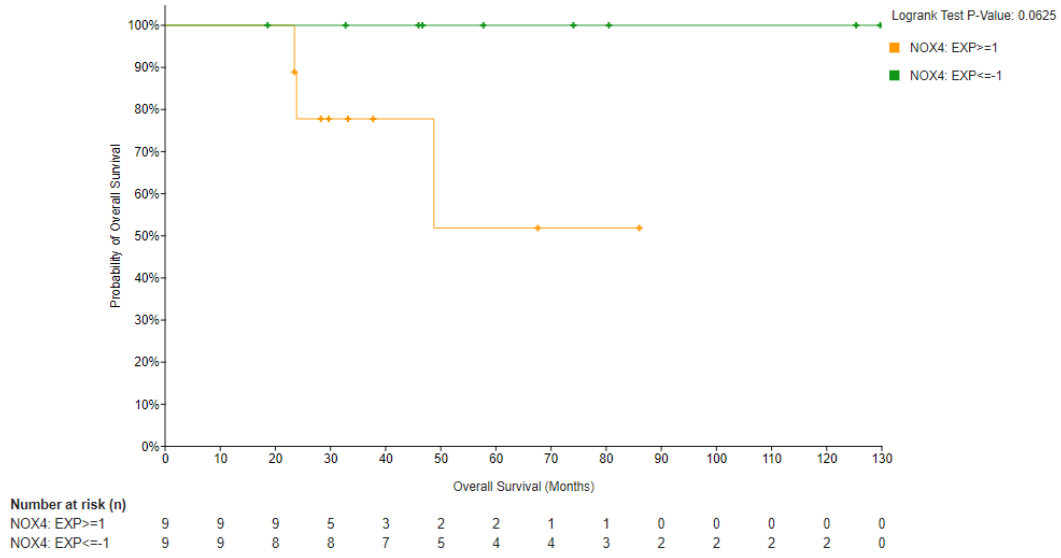
Bu grafik, HILPDA gen ekspresyon düzeyinin genel sağkalım üzerindeki etkisini göstermektedir. Düşük HILPDA ekspresyonuna sahip grup (turkuaz çizgi), daha uzun sağkalım oranları ile daha iyi bir prognoz sergilemektedir. Yüksek HILPDA ekspresyonuna sahip grup (mor çizgi), sağkalım oranında daha fazla düşüşle kötü prognoz göstermektedir. p-değeri (0.0299), iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ortaya koymaktadır ($p < 0.05$). Bu sonuçlar, HILPDA'nın genel sağkalımın önemli bir biyolojik belirteci olabileceğini göstermektedir.



Şekil 3.16 BECN1-Survival Grafiği.

Bu grafik, BECN1 gen ekspresyon düzeyinin hastalıksız sağkalım üzerindeki etkisini göstermektedir. Düşük BECN1 ekspresyonuna sahip grup (yeşil çizgi), daha yüksek hastalıksız sağkalım oranları ile daha iyi bir prognoz sergilemektedir. Yüksek BECN1 ekspresyonuna sahip grup (pembe çizgi), hastalıksız sağkalım oranında daha fazla düşüşle kötü prognoz göstermektedir. p-değeri (0.0305), iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ortaya koymaktadır ($p < 0.05$). Bu sonuçlar, BECN1'in hastalıksız sağkalımın önemli bir biyolojik belirteci olabileceğini göstermektedir.

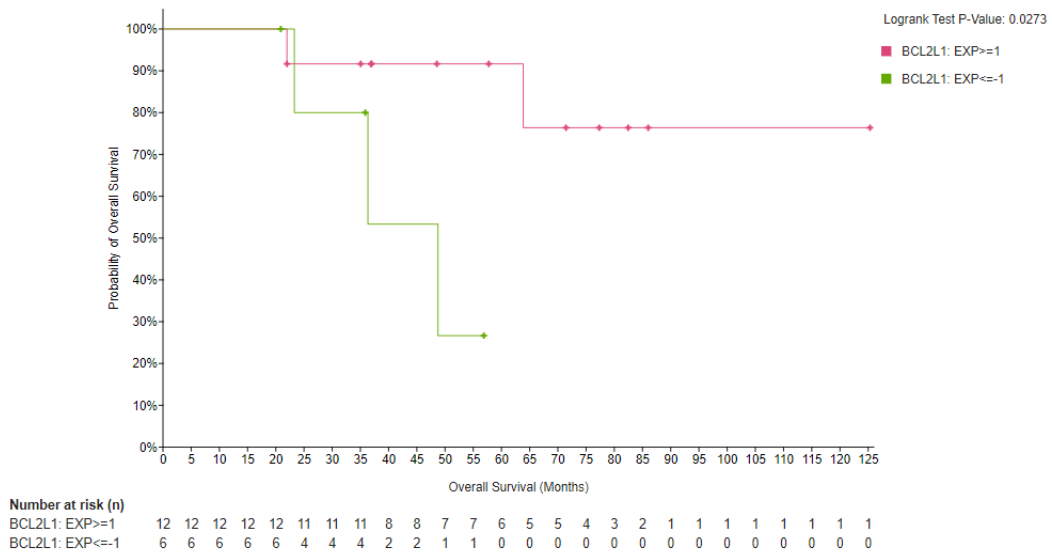
Rahim Gövdesi Endometrial Karsinom (Uterine Corpus Endometrial Carcinoma)



Şekil 3.17 NOX4-Survival Grafiği.

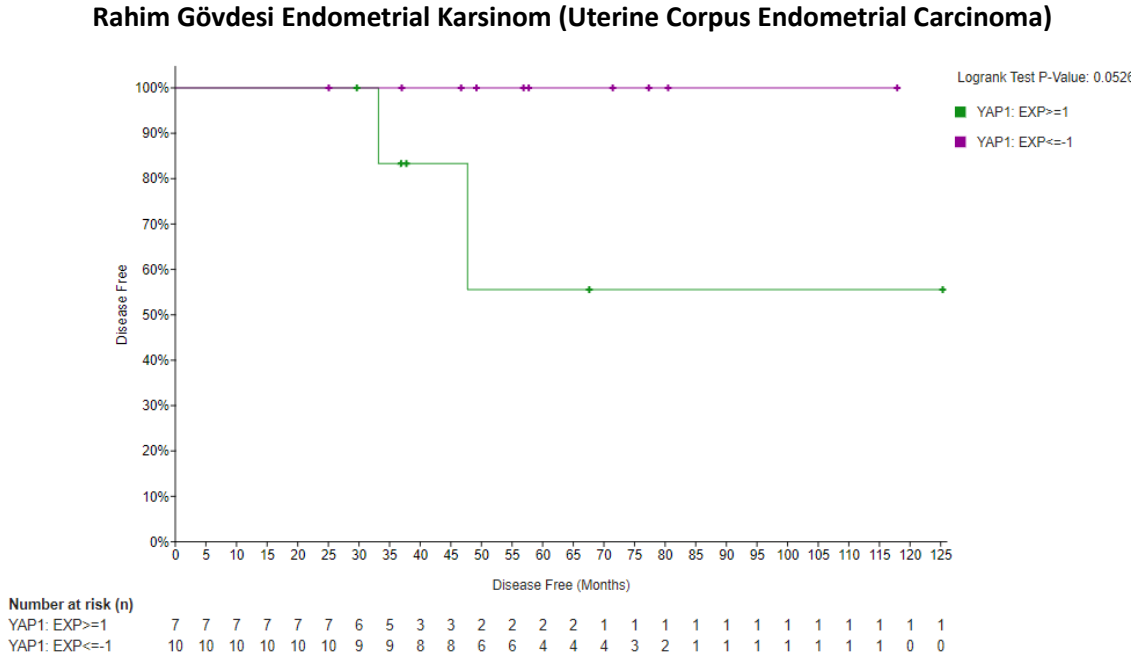
Bu grafik, NOX4 gen ekspresyon düzeyinin genel sağkalım üzerindeki etkisini göstermektedir. Düşük NOX4 ekspresyonuna sahip grup (yeşil çizgi), daha uzun sağkalım oranları ile daha iyi bir prognoz sergilemektedir. Yüksek NOX4 ekspresyonuna sahip grup (turuncu çizgi), daha hızlı sağkalım kaybı ile kötü prognoz göstermektedir. p-değeri (0.0625), bu farkın istatistiksel anlamlılık sınırının üzerinde olduğunu gösterse de farkın dikkate değer olabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuçlar, NOX4' n genel sağkalımın potansiyel bir biyolojik belirteci olabileceğini göstermektedir.

Rahim Gövdesi Endometrial Karsinom (Uterine Corpus Endometrial Carcinoma)



Şekil 3.18 BCL2L1-Survival Grafiği.

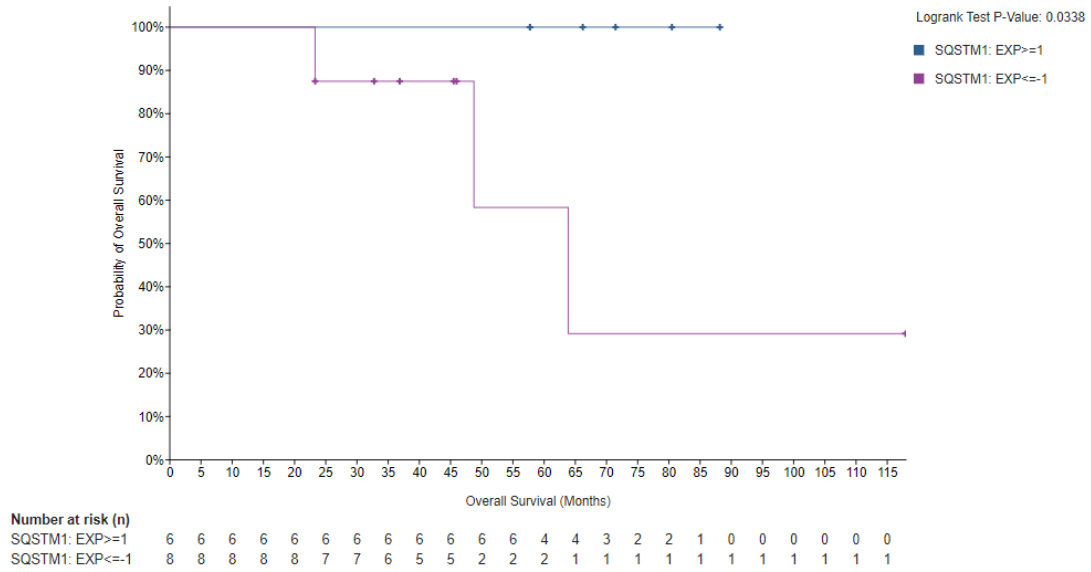
Bu grafik, BCL2L1 gen ekspresyon düzeyinin genel sağkalım üzerindeki etkisini göstermektedir. Yüksek BCL2L1 ekspresyonuna sahip grup (fuşya çizgi), daha uzun sağkalım oranları ile daha iyi bir prognoz sergilemektedir. Düşük BCL2L1 ekspresyonuna sahip grup (yeşil çizgi), daha hızlı sağkalım kaybı ile kötü prognoz göstermektedir. p-değeri (0.0273), bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ortaya koymaktadır ($p < 0.05$). Bu sonuçlar, BCL2L1'in genel sağkalımın önemli bir biyolojik belirteci olabileceğini göstermektedir.



Şekil 3.19 YAP1-Survival Grafiği.

Bu grafik, YAP1 gen ekspresyon düzeyinin hastalıksız sağkalım üzerindeki etkisini göstermektedir. Yüksek YAP1 ekspresyonuna sahip grup (yeşil çizgi), daha hızlı sağkalım kaybı ile kötü prognoz sergilemektedir. Düşük YAP1 ekspresyonuna sahip grup (mor çizgi), daha uzun süre hastalıksız sağkalım oranlarını koruyarak daha iyi bir prognoz göstermektedir. p-değeri (0.0526), bu farkın istatistiksel olarak anlamlılık sınırına çok yakın olduğunu ortaya koymaktadır. Bu sonuçlar, YAP1'in hastalıksız sağkalımın önemli bir biyolojik belirteci olabileceğini göstermektedir.

Rahim Gövdesi Endometrial Karsinom (Uterine Corpus Endometrial Carcinoma)



Şekil 3.20 SQSTM1-Survival Grafiği.

Bu grafik, SQSTM1 gen ekspresyon düzeyinin sağkalım üzerindeki etkisini göstermektedir. Yüksek SQSTM1 ekspresyonuna sahip grup (mavi çizgi), daha uzun sağkalım oranları ile daha iyi bir prognoz sergilemektedir. Düşük SQSTM1 ekspresyonuna sahip grup (mor çizgi), daha hızlı sağkalım kaybı ile kötü prognoz göstermektedir. p-değeri (0.0338), bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ortaya koymaktadır. Bu sonuçlar, SQSTM1'in sağkalımın önemli bir biyolojik belirteci olabileceğini göstermektedir.



BÖLÜM 4

TARTIŞMA

Yapılan analizler, gen ve ilaç kombinasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ve negatif korelasyonlar ortaya koymuştur. Pozitif korelasyonlar incelendiğinde, NOX4 geninin birçok kemoterapötik ilaçla (örneğin, docetaxel, vinorelbine ve cisplatin) yüksek korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. NOX4'ün oksidatif stresin düzenlenmesindeki rolü düşünüldüğünde, bu genin ferroptoz mekanizmasındaki kritik etkisinin çeşitli ilaçlara karşı duyarlılık üzerinde belirleyici olabileceği öne sürülmektedir. Bu bağlamda, NOX4'ün hem ferroptoz hem de hücrel ilaç direncindeki fonksiyonunun daha detaylı araştırılması, klinik uygulamalar açısından potansiyel hedeflerin belirlenmesine katkı sağlayabilir.

Negatif korelasyon gösteren gen-ilaç kombinasyonlarında ise BAP1 geninin cisplatin ve gemcitabine gibi ilaçlarla anlamlı bir ilişki sergilediği görülmüştür. BAP1'in tümör baskılayıcı bir gen olarak bilinen rolü, bu ilaçlarla ters ilişki göstermesini açıklayabilir. Ayrıca, KEAP1'in etoposide ile negatif korelasyon göstermesi, KEAP1'in Nrf2 yolu üzerindeki etkileri ile ilişkili olabilir. Bu durum, hücrel redoks dengesinin ilaç duyarlılığındaki rolünü bir kez daha vurgulamaktadır.

HMOX1 ve ATG16L1 gibi genlerin belirli ilaçlarla anlamlı pozitif korelasyonlar göstermesi, ferroptoz regülasyonunda yer alan bu genlerin ilaç etkinliğine olan etkisini ortaya koymaktadır. Özellikle HMOX1'in sorafenib ile gösterdiği pozitif ilişki, ferroptoz indüksiyonunun terapötik stratejilerde nasıl optimize edilebileceğine dair yeni yaklaşımlar geliştirilmesine olanak tanımaktadır.

Çeşitli gen ekspresyon düzeylerinin sağkalım üzerindeki etkileri Kaplan-Meier analizi kullanılarak değerlendirilmiş ve bu genlerin kanser prognozunda önemli roller oynayabileceği gösterilmiştir. Gen ekspresyon düzeyleri ile sağkalım arasındaki ilişkiler, hücrel işlevler ve biyolojik yollarla doğrudan ilişkilendirilebilir. Örneğin, BCL2L1, HILPDA ve ATF4 gibi

genlerin yüksek ekspresyonunun kötü prognoz ile ilişkilendirilmesi, bu genlerin apoptotik direnç, hücrel stres yanıtı ve metabolik adaptasyon mekanizmalarıyla bağlantılı olduğunu düşündürmektedir. Tümör hücreleri, bu genlerin yüksek ekspresyon seviyeleri sayesinde olumsuz koşullara daha iyi adapte olabilir ve hayatta kalabilir. Buna karşılık, NFE2L2, MARCHF5 ve TXNRD1 gibi genlerin düşük ekspresyonunun kötü prognoz ile ilişkilendirilmesi, antioksidan savunma mekanizmalarının yetersizliğini veya hücrel enerji metabolizmasındaki dengesizlikleri işaret edebilir. Bu genlerin düşük ekspresyonu, hücreleri oksidatif stres veya ferroptoz gibi hücre ölüm yollarına daha duyarlı hale getirebilir.

Gen ekspresyon düzeylerinin sağkalım üzerindeki etkilerini açıklamak için biyolojik mekanizmalar dikkate alınmalıdır. Örneğin, HILPDA ve SQSTM1 gibi genler, ferroptoz ile doğrudan ilişkilidir ve bu süreç, özellikle oksidatif stres koşullarında hücre ölümünü tetikleyerek tümör progresyonunu engelleyebilir. Bu nedenle, bu genlerin ekspresyon seviyelerindeki değişimler, tümör mikro-çevresinde oksidatif stres yönetimini etkileyebilir ve hastaların tedaviye yanıtını belirleyebilir. Öte yandan, BCL2L1 gibi genler, apoptotik direnç sağlayarak tümör hücrelerinin hayatta kalmasını artırabilir ve tedavi direncine katkıda bulunabilir. Bu durum, kötü prognozla ilişkilendirilen yüksek ekspresyon seviyelerini açıklayabilir.

Çalışmada elde edilen sonuçlar, gen ekspresyon profillerinin kanser prognozundaki önemini vurgulamakla birlikte, bazı sınırlamalar da taşımaktadır. Örneğin, belirli genlerde (örneğin, HSPB1, NQO1) istatistiksel anlamlılık sınırda kalmıştır ve bu genlerin prognostik rollerinin netleştirilmesi için daha büyük hasta gruplarında yapılacak ileri analizlere ihtiyaç vardır. Ayrıca, gen ekspresyon düzeyleri dışında epigenetik düzenlemeler, translasyon sonrası protein modifikasyonları ve tümör mikro-çevresi gibi faktörlerin de sağkalım üzerinde önemli etkileri olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada bu faktörler değerlendirilmemiştir, ancak bu tür mekanizmaların ileride yapılacak çalışmalarda dikkate alınması genlerin biyolojik işlevlerinin daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir.

Elde edilen bulgular, genlerin yalnızca prognostik belirteçler olarak değil, aynı zamanda terapötik hedefler olarak da değerlendirilebileceğini göstermektedir. Örneğin, ferroptozu veya oksidatif stres yanıtını düzenleyen genler (örneğin, HILPDA, SQSTM1, NFE2L2) yeni kanser tedavi yaklaşımlarında hedeflenebilir. Bu bağlamda, ferroptozu indükleyen veya oksidatif stres yönetimini düzenleyen tedaviler, prognozu kötü olan hastalarda umut verici sonuçlar

yaratabilir. Benzer şekilde, apoptotik direnç mekanizmalarını hedef alan tedaviler, BCL2L1 gibi genlerin yüksek ekspresyon gösterdiği tümörlerde etkili olabilir.

Sonuç olarak, bu çalışma gen ekspresyon düzeylerinin kanser prognozundaki rolüne ışık tutmuş ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlamıştır. Özellikle, belirli gen ekspresyon profillerine dayalı hasta alt gruplarını belirlemek ve bu gruplara özel tedavi stratejileri geliştirmek, kanser yönetiminde önemli bir adım olabilir. Ancak, bu bulguların klinik uygulamalara dönüştürülebilmesi için daha geniş hasta gruplarında yapılacak ileri çalışmalara ve gen-protein-etkileşim ağlarının daha derinlemesine incelenmesine ihtiyaç vardır.





BÖLÜM 5

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, kanser hücre hatlarında ferroptoz direnciyle ilişkili füzyon genleri detaylı olarak analiz edilmiş ve gen-ilaç kombinasyonlarına dair önemli bulgular elde edilmiştir. Özellikle NOX4, BAP1, POR, KEAP1, HMOX1, BCL2L1, ATF4 ve TXNRD1 gibi genlerin belirli ilaçlarla korelasyonları dikkat çekmiştir. NOX4'ün docetaxel, vinorelbine ve cisplatin ile güçlü pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Bunun yanında, BAP1 geninin cisplatin ve gemcitabine gibi ilaçlarla negatif korelasyon gösterdiği, KEAP1'in ise etoposide ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. POR geninin gemcitabine ile olan pozitif korelasyonu, bu genin gelecekte potansiyel bir terapötik hedef olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, HMOX1 ve BCL2L1 gibi genlerin ilaçlarla ilişkileri de tedavi süreçleri açısından önemli veriler sunmaktadır.

Sağkalım analizlerinde, gen ekspresyon düzeylerinin klinik sonuçlar üzerindeki etkileri detaylı şekilde incelenmiştir. Özellikle NQO1, HSPB1, BECN1, EIF2S2, MARCHF5, PDK4 ve YAP1 genlerinin sağkalım oranlarıyla anlamlı ilişkiler gösterdiği ortaya konulmuştur. Bu genlerin ekspresyon seviyeleri, kanser hastalarının genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranlarını doğrudan etkileyen faktörler olarak öne çıkmıştır.

Elde edilen bulgular ışığında, ferroptoz mekanizmalarının ve bu mekanizmalarla ilişkili genlerin, kemoterapötik ilaçlarla olan etkileşimlerini anlamak için daha geniş ölçekli çalışmalar yapılması gerekmektedir. Özellikle NOX4, BAP1, KEAP1, HMOX1 ve POR gibi genlerin klinik araştırmalarda farklı ilaç kombinasyonlarıyla daha detaylı olarak incelenmesi önerilmektedir. Bunun yanı sıra, ferroptoz direnciyle ilişkili olduğu tespit edilen TXNRD1, BECN1, PDK4 ve YAP1 gibi genlerin prelinik ve klinik çalışmalarda terapötik hedefler olarak değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Ayrıca, bu genlerin epigenetik düzenlemelerle ilişkisini inceleyen araştırmalar, ferroptoz direnci ve ilaç yanıtlarını anlamada yeni ufuklar açabilir. Elde edilen gen-ilaç kombinasyonları ise kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri geliştirmek için güçlü bir temel sunmaktadır.



KAYNAKLAR

- Al-Lazikani B, Udai B and Paul W.** (2012) Combinatorial drug therapy for cancer in the post-genomic era. *Nature Biotechnology* 30(7): 679-92.
- Bersuker K, Hendricks J M, Zhipeng L, Magtonong L, Ford B, Tang P H, Roberts M A, vd.** (2019) The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis. *Nature* 575(7784): 688-92.
- Boga İ ve Bişgin A** (2022) Development of Bioinformatics Analysis Algorithms for Somatic and Germ-line Genome Sequencing and Transcriptome Profiling in Cancer *Araştırma Makalesi. Aksaray Üniversitesi Tıp Bilimleri Dergisi ASUJMS*, 3(3): 15-19.
- Erdat E C, Karaoğlu B B, Bölek H, Yalçın M, Köksoy E B** (2023) HCC hastalarında 1. basamak tedavide sorafenib ve FOLFOX/XELOX kemoterapilerinin karşılaştırılması: Tek merkez deneyimi. *Türk Tıbbi Onkoloji Kongresi 2023 ANTALYA*
- Ethan C, Gao J, Dogrusoz U, Gross B E, Sumer S O, Aksoy B A, Jacobsen A, vd.** (2012). The cBio Cancer Genomics Portal: An open platform for exploring multidimensional cancer genomics data. *Cancer Discovery* 2(5): 401-4.
- Conrad M, Angeli J P F, Vandenabeele P and Stockwell B R** (2016). Regulated necrosis: Disease relevance and therapeutic opportunities. *Nature Reviews Drug Discovery* 15(5): 348-66.
- Davies J.** (1996). Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiologia* 12(1): 9-16.
- Dixon S J, Lemberg K M, Lamprecht M R, Skouta R, Zaitsev E M, Gleason C E, Patel D N vd.** (2012). Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell* 149(5): 1060-72.
- Doll S, Florencio Freitas P, Shah R, Aldrovandi M, Silva M C, Ingold I, Grocin A G, vd.** (2019). FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor. *Nature* 575(7784): 693-98.
- Drilon A, Laetsch T W, Kummar S, DuBois S G, Lassen U N, Demetri G D, Nathanson M, vd.** (2018). Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion–Positive Cancers in Adults and Children . *New England Journal of Medicine* 378(8): 731-39.
- Druker B J.** (2008). Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. *Blood*. 2008 Dec 15;112(13):4808-17.
- Fletcher A, Calafat A, Pirona A and Olszewski D.** (2010). Young people, recreational drug use and harm reduction. *Harm reduction: evidence, impacts and challenges* 13. Chapter.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Friedmann A, Pedro J, Schneider M, Proneth B, Tyurina Y Y, Tyurin V A, Hammond V J, Herbach N vd.** (2014). Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice. *Nature Cell Biology* 16(12): 1180-91.
- Galluzzi L, Vitale I, Aaronson S A, Abrams J M, Adam D, Agostinis P, Alnemri E S vd.** (2018). Molecular mechanisms of cell death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death. *Cell Death and Differentiation* 25(3): 486-541.
- Gao J, Aksoy B A, Dogrusoz U, Dresdner G, Gross B, Sumer S O, Sun Y vd.** (2013). Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. *Science Signaling* 6(269).
- Gao M, Monian P, Quadri N, Ramasamy R and Jiang X** (2015). Glutaminolysis and Transferrin Regulate Ferroptosis. *Molecular Cell* 59(2): 298-308.
- Gao M, Yi J, Zhu J, Minikes A M, Monian P, Thompson C B and Jiang X** (2019). Role of Mitochondria in Ferroptosis. *Molecular Cell* 73(2): 354-363.e3.
- Garraway L A and Pasi A J** (2012). Circumventing cancer drug resistance in the era of personalized medicine. *Cancer Discovery*, 2(3): 214-26.
- Gottesman M M** (2002). Mechanisms of cancer drug resistance. *Annu Rev Med.* 2002;53:615-27.
- Holohan C, Schaeybroeck S V, Longley D B and Johnston P G** (2013). Cancer drug resistance: An evolving paradigm. *Nature Reviews Cancer* 13(10): 714-26.
- June C H, O'connor R S, Kawalekar O U, Ghassemi S and Milone M C** (2018). CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science.* 2018 Mar 23;359(6382):1361-1365.
- Kanat Ö, Evrensel T, Özkan A, Demiray M, Ercan İ, Kurt E, Gönüllü G vd.** (2003). 29 İleri Evre Yaşlı Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarının Tedavisinde Sisplatin ve Etoposid. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 29 (1): 25-28, 2003.
- Krzywinski M, Schein J, Birol I, Connors J, Gascoyne R, Horsman D, Jones S J and Marra M A** (2009). Circos: An information aesthetic for comparative genomics. *Genome Research* 19(9): 1639-45.
- Kwak J Y, Hyeryoung K, Ji H Y, Min J K, Hee J M, Eun J S and Eun K K** (2010). Value of US correlation of a thyroid nodule with initially benign cytologic results. *Radiology* 254(1): 292-300.
- Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi A K M, Wertheim H F F, Sumpradit N, Vlieghe E vd.** (2013). Antibiotic resistance-the need for global solutions. *The Lancet Infectious Diseases* 13(12): 1057-98.
- Luqmani Y. A** (2005). Mechanisms of drug resistance in cancer chemotherapy. *Medical Principles and Practice*, S. Karger AG, 35-48.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Luscombe N M, Greenbaum D, and Gerstein M** (2001). What is bioinformatics? An introduction and overview. *Yearbook of Medical Informatics* 10(01): 83-100.
- Mertens J, Paquola A C M, Ku M, Hatch E, Böhnke L, Ladjevardi S, McGrath S vd.** (2015). Directly Reprogrammed Human Neurons Retain Aging-Associated Transcriptomic Signatures and Reveal Age-Related Nucleocytoplasmic Defects. *Cell Stem Cell* 17(6): 705-18.
- Pujol, J. L, Breton J L, Gervais R, Rebattu P, Depierre A, Morère J F, Milleron B vd.** (2005). Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: A phase III study addressing the case for cisplatin. *Annals of Oncology* 16(4): 602-10.
- Robinson KA, Saldanha I J, and McKoy NA** (2011). Development of a framework to identify research gaps from systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology* 64(12): 1325-30.
- Sequist L V, Waltman B A, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke A B, Fidias P, Bergethon K vd.** (2011). Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Science Translational Medicine* 3(75).
- Sharma N, Pennell N, Nickolich M, Halmos B, Ma P, Mekhail T, Fu P and Dowlati A.** (2014). Phase II trial of Sorafenib in conjunction with chemotherapy and as maintenance therapy in extensive-stage small cell lung cancer. *Investigational New Drugs* 32(2): 362-68.
- Sharma S, Kelly T K and Jones P A** (2009). Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis* 31(1): 27-36.
- Soda M, Choi Y L, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, Fujiwara S I vd.** (2007). Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 448(7153): 561-66.
- Solomon B and Bunn P A** (2005). Gemcitabine plus docetaxel for advanced or metastatic non-small cell lung cancer: Similar survival to cisplatin plus vinorelbine and less toxicity. *Cancer Treatment Reviews* 31(7): 571-76.
- Stockwell B R, Angeli J P F, Bayir H, Bush A I, Conrad M, Dixon S J, Fulda S vd.** (2017). Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease. *Cell* 171(2): 273-85.
- Stockwell B R and Jiang X** (2020). The Chemistry and Biology of Ferroptosis. *Cell chemical biology* 27(4): 365-75.
- Tang D, Chen X, Kang R and Kroemer G** (2021). Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. *Cell Research* 31(2): 107-25.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Tomlins S A, Rhodes D R, Perner S, Dhanasekaran S M, Mehra R, Sun X W, Varambally vd.** (2005). Recurrent Fusion of TMPRSS2 and ETS Transcription Factor Genes in Prostate Cancer.
- Vivanco I and Sawyers C L** (2002). The phosphatidylinositol 3-kinase-AKT pathway in humancancer. *Nature Reviews Cancer* 2(7): 489-501.
- Yang W S, Sriramaratnam R, Welsch M E, Shimada K, Skouta R, Viswanathan V S, Cheah J H vd.** (2014). Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell* 156(1-2): 317-31.
- Zilka O, Shah R, Li B, Angeli J P F, Griesser M, Conrad M and Pratt D A** (2017). On the Mechanism of Cytoprotection by Ferrostatin-1 and Liproxstatin-1 and the Role of Lipid Peroxidation in Ferroptotic Cell Death. *ACS Central Science* 3(3): 232-43.

ÖZGEÇMİŞ

Osman Dorukhan SOYER, ilköğretim ve orta öğretimini Zonguldak'ta tamamladı. Lise eğitimini 2011-2015 yılları arasında Mehmet Çelikel Lisesi'nde sürdürdü. 2016-2021 yılları arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nde lisans eğitimini başarıyla tamamladı. 2022 yılında Bülent Ecevit Üniversitesi'nde yüksek lisans eğitimine başladı.

